



Universidad Autónoma de Madrid  
Facultad de Medicina  
Departamento de Anatomía Patológica

**VALORACION DE LA BIOPSIA CUTÁNEA EN EL  
TRATAMIENTO CON CON드로ITÍN SULFATO  
FRENTE A PLACEBO EN PACIENTES AFECTOS  
DE GONARTROSIS Y PSORIASIS EN PLACAS**

TESIS DOCTORAL

LUIS CRISTIAN PERNA MONROY

2009



A Lucila

A mis hijos Alba Herui y Guillermo

A mi madre, mi padre y mi hermano

A mi familia





## AGRADECIMIENTOS

Debo comenzar pidiendo excusas por la torpeza que siempre he tenido al demostrar y expresar gratitud. Estoy seguro que la memoria me va a jugar una mala pasada y olvidaré mencionar a quienes lo merecen. Por si ocurre, pido a todos aquellos que lean estas líneas y que me tengan aprecio, que me hayan ayudado o que se hayan dejado ayudar por mí que el agradecimiento es para todos ellos.

Por supuesto quiero agradecer a Lucila, mi mujer, su cariño, ayuda y los ánimos inmensos. He dedicado muchas horas a esta tesis, tantas como ella me ha dedicado a mí. A mis hijos les agradezco la inspiración que me han dado. A mi madre, aparte de todo, le agradezco la ilusión que tenía en que yo hiciera este trabajo, lo cual ya era para mí bastante motivo para hacerlo. A mi padre y a mi hermano les agradezco innumerables cosas que ocupan más que la tesis.

Agradezco a Jesús Cuevas que sobre todo es para mí un excelente amigo y compañero. Siempre dispuesto a ayudar. Luchador infatigable. Además de nuestro afecto mutuo, está de más decir que es un gran dermatopatólogo, y que disfruta compartiendo todo lo que sabe. De esos conocimientos y su dirección surgieron todas estas páginas.

Tengo mucho que agradecer a mi querido y buen amigo David Hardisson, especialmente su amistad durante todos estos años. Ahora pongo en la lista su empuje y ganas para que yo realizara la tesis y la dirección que ha hecho de ella. Admiro también sinceramente a David por ser un patólogo e investigador excepcional.

Agradezco a Jaime Sánchez, mi Jefe de Servicio, que es otra amistad que tengo la suerte de tener, su afecto (que es mutuo) y su ayuda desde hace mucho tiempo.

Mis amigos-compañeros del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Guadalajara me hacen la vida más agradable y tienen mi cariño sincero. Allí he realizado la mayor parte de mi actividad profesional como patólogo. Por Guadalajara han pasado o permanecen patólogos de una gran calidad profesional y mejor calidad

humana (Pilar, Pepe, Ana, Belén, Sole, Pablo, Rima, Eugenia y Alejandra), y también técnicos, auxiliares y celadores inmejorables como Pilar, Ferchu, Marian, Laura, Ángeles y Manolo. Todos ellos y los que faltan han ayudado y facilitado esta tesis.

El Servicio de Anatomía Patológica del Hospital La Paz, donde me formé como residente, y con el que sigo manteniendo una estrecha relación, siempre ha mantenido sus puertas abiertas para mí, y tanto los patólogos como los técnicos, auxiliares y celadores me siguen ayudando y conservan mi afecto.

Agradezco finalmente a Jusep Vergés, Laia Montell y Marta Herrero de Bioibérica el haber puesto la ilusión y los medios y para hacer el ensayo clínico que dio origen a este trabajo.

吾十有五而志于学，三十而立，四十而不惑，五十而知天命，六十而耳顺，七十而从心所欲，不逾矩。

*A los quince, mi mente ansiaba aprender. A los treinta, me mantenía firme. A los cuarenta, no tenía dudas. A los cincuenta, conocía los decretos del cielo. A los sesenta, mis oídos fueron capaces de recibir la verdad. A los setenta, podía seguir cuanto deseaba mi corazón sin transgredir lo correcto.*

*(Confucio)*



## ABREVIATURAS

AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
CL	Célula de Langerhans
CS	Condrotin Sulfato
DLQI	Índice de calidad de vida dermatológico ( <i>Dermatology Live Quality Index</i> )
DS	Desviación Estándar
EAV	Escala analógica Visual
GAG	Glicosaminglicano
IHQ	Inmunohistoquímica
IF	Interferón
IL	Interleuquina
LT	Linfocito T
M	Media
NK	Natural Killer
PASI	Índice de actividad y severidad de psoriasis ( <i>Psoriasis Activity Severity Index</i> )
PBO	Placebo
PG	Proteoglicanos
PGA	Valoración global del médico ( <i>Physician's global assessment</i> )
TNF $\alpha$	Factor de Necrosis Tumoral alfa
V0-3	Visita 0-3



# INDICE

	Página
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1. PSORIASIS	2
1.1. Epidemiología de la psoriasis	2
1.2. Etiopatogenia de la psoriasis	3
1.2.1. <i>Genética</i>	3
1.2.2. <i>Factores desencadenantes ambientales</i>	5
1.2.3. <i>Fisiopatología e inmunopatogenia</i>	5
1.3. Características clínicas de la psoriasis	9
1.3.1. <i>Lesiones dermatológicas</i>	9
1.3.2. <i>Psoriasis y calidad de vida</i>	10
1.4. Anatomía Patológica	11
1.4.1. <i>Anatomía Patológica de la psoriasis en placas</i>	11
1.4.2. <i>Variaciones cronológicas de la placa de psoriasis</i>	16
1.5. Tratamiento de la psoriasis	18
1.6. Formas de valoración de la psoriasis	21
1.6.1. <i>Medición de la gravedad</i>	21
1.6.2. <i>Medición de la calidad de vida</i>	22
2. ARTROSIS DE RODILLA	23
2.1. Características generales de la artrosis de rodilla	23
2.2. Etiopatogenia de la artrosis	23
2.3. Tratamiento de la artrosis de rodilla	24
2.4. Formas de valoración de la artrosis	25
3. MATRIZ EXTRACELULAR, GLICOSAMINGLICANOS Y CONDROITIN	26
3.1. Matriz extracelular. Componentes y funciones	26
3.2. Glicosamínglicos	27
3.3. Condroitín Sulfato	28
<b>II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>31</b>
1. ANTECEDENTES DEL ESTUDIO	32
2. JUSTIFICACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO	33
3. HIPÓTESIS PRINCIPAL DE TRABAJO	34
4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	35

### **III. MATERIAL Y MÉTODO**

**36**

1. DISEÑO DEL ESTUDIO	37
1.1 Tipo de ensayo y generalidades	37
1.2 Protocolo de aleatorización	37
1.3 Tipo de Control y diseño	38
1.4 Técnicas de enmascaramiento	38
1.5 Periodos de seguimiento y lavado	38
2. SELECCIÓN DE PACIENTES	39
2.1 Criterios de selección de pacientes	39
2.2. Criterios diagnósticos	41
2.3. Número mínimo de pacientes y justificación	41
2.4. Criterios iniciales de retirada	42
2.5. Tratamiento de las pérdidas post-randomización	42
2.6. Duración del periodo de reclutamiento	42
2.7. Número definitivo de pacientes y distribución de los brazos	43
3. DESARROLLO GENERAL DEL ENSAYO CLÍNICO	44
3.1. Criterios de Evaluación	44
3.2. Desarrollo cronológico del ensayo	45
4. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO	46
4.1 Toma de biopsias, recepción y fichado de muestras	46
4.2 Estudio anatomopatológico convencional y enumeración de variables	46
4.3 Medición morfométrica de los espesores epidérmicos	48
4.4 Medición del grado de actividad de la psoriasis	49
4.5 Medición del grado de inflamación	49
4.6 Paraqueratosis u Ortoqueratosis	50
5. ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO	50
5.1. Técnica Inmunohistoquímica	50
5.2. Linfocitos CD4	51
5.3. Linfocitos CD8	52
5.4. Células Natural Killer	52
5.5. Células de Langerhans	52
5.6. Mastocitos	52
5.7. Vascularización de la papila dérmica	53
5.8. Proliferación Epidérmica	53
6. REMISIÓN DE RESULTADOS	54
7. ANALISIS ESTADÍSTICO	54
7.1. Muestra del análisis estadístico	54
7.2. Análisis descriptivo	55
7.3. Análisis inferencial	56



Figuras de Material y Método	57
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>62</b>
1. DISTRIBUCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA	63
2. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS RESULTADOS	64
3. ESPESORES EPIDÉRMICOS	65
4. GRADO DE ACTIVIDAD E INFLAMACIÓN	67
5. ORTO/PARAQUERATOSIS	69
6. CÉLULAS DE LANGERHANS	69
7. VASCULARIZACIÓN DE LA PAPILA DÉRMICA	71
8. PROLIFERACIÓN EPIDÉRMICA	72
9. POBLACIONES LINFOCITARIAS	73
10. MASTOCITOS	74
11. RESUMEN DE RESULTADOS	75
12. EVALUACION CLÍNICA DE LOS PACIENTES	75
Figuras de los Resultados	78
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>80</b>
1. NECESIDAD Y JUSTIFICACIÓN DEL ENSAYO	81
2. DERMATÓLOGO Y PATÓLOGO EN INVESTIGACIÓN DE LA PSORIASIS	82
3. RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS DEL ENSAYO	84
4. RESPUESTA Y CORRELACIÓN CLINICO-PATOLOGICA	90
4.1. Respuesta limitada y correlación	90
4.2. El efecto placebo	93
5. OTRAS CONSIDERACIONES	95
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>97</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>100</b>
<b>VIII. ANEXOS</b>	<b>111</b>



# INTRODUCCIÓN



# 1. PSORIASIS

## 1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA PSORIASIS

La Psoriasis es una enfermedad cutánea común, crónica y recidivante que afecta de forma similar a ambos sexos y que tiene distribución mundial <sup>(65)</sup>, aunque con una prevalencia que varía considerablemente según factores raciales y geográficos <sup>(23)</sup>. La enfermedad es frecuente en blancos del norte de Europa, menos frecuente en la población oriental, infrecuente en la raza negra y muy rara en los nativos del norte y sur de América. En Escandinavia y en las islas Feroe, el 3% de la población está afecta, mientras que en Japón sólo el 0,2% <sup>(12)</sup>. En Estados Unidos, donde se realizan la mayor parte de estudios y ensayos clínicos relacionados con la enfermedad, la prevalencia ronda el 2% (2,5% en blancos y 1,3% en negros), con más de 7 millones de pacientes y 250000 casos nuevos por año. Esta variación de cifras puede deberse en parte a que los datos epidemiológicos no proceden de una información uniforme, y en los estudios se han utilizado distintos métodos tales como encuestas, exámenes clínicos o cuestionarios.

En España la prevalencia se estima entre el 1,17 y el 1,43%. Con este porcentaje se estima que existen en nuestro país entre 47.0000 y 57.0000 personas con psoriasis <sup>(31)</sup>. La prevalencia de la gonartrosis sintomática en la población adulta española <sup>(109)</sup> es del 10,2%, con lo que puede suponerse un gran número de pacientes con ambas enfermedades.

La psoriasis es más prevalente en el grupo de edad entre 20 y 50 años <sup>(32)</sup>. El 75% de los pacientes padecen los primeros síntomas antes de los 40 años y el 60% antes de los 30 años. La edad de inicio también varía en según países, oscilando entre los 12,5 años en las Islas Feroes y los 36 años en Hong-Kong <sup>(24)</sup>, en relación inversa a la prevalencia. En España la edad media de inicio es de 29,1 años, siendo algo inferior en las mujeres (28,2 años en mujeres y 31,8 en hombres) <sup>(33)</sup>.

Los estudios sobre la incidencia de la psoriasis son muy escasos. En un estudio piloto de Rochester se calculó una tasa de incidencia anual de 60,4 por 100.000 habitantes, siendo ligeramente superior en mujeres que hombres <sup>(9)</sup>.

La incidencia de la psoriasis presenta una clara distribución bimodal. El primer pico de edad de aparición de la enfermedad o Psoriasis tipo I, que es el más frecuente, se encuentra entre los 20 y los 30 años. La psoriasis tipo II se inicia entre los 50 y los 60 años <sup>(12, 65)</sup>. La psoriasis tipo I suele ser más extensa, con brotes más frecuentes, mayor afectación ungueal y con historia familiar positiva.

## 1.2. ETIOPATOGENIA DE LA PSORIASIS

La psoriasis vulgar es una patología dérmica compleja y multifactorial cuya patogénesis no está aclarada <sup>(43, 53, 59)</sup>. Como en muchas otras enfermedades se acepta que sobre una predisposición genética de base, la enfermedad se desencadena por agresiones externas como lesiones, infecciones, estrés o ciertos medicamentos <sup>(12)</sup>. Algunos autores consideran actualmente a la psoriasis vulgaris la enfermedad de mayor prevalencia causada por activación inapropiada del sistema celular inmune (enfermedad autoinmune) <sup>(59)</sup>.

### 1.2.1. GENÉTICA DE LA PSORIASIS

Aproximadamente el 30-40% de los pacientes tienen historia familiar de psoriasis <sup>(36, 85)</sup>, y la probabilidad de padecerla es de más del 80% con los dos progenitores y un hermano afecto (Tabla 1). Se estima que los casos de psoriasis con contribución genética podrían estar entre el 60 y 90%.

<b>Probabilidad de presentar psoriasis con familiares de primer grado afectados</b>		
	0 hermanos	1 ó más hermanos
0 padres	0,04	0,24
1 padre	0,28	0,51
2 padres	0,65	0,83

**Tabla 1:** Probabilidad de tener psoriasis con familiares afectados

LOCI de susceptibilidad genética a Psoriasis	
PSORS1	6p21.3
PSORS2	17q25
PSORS3	4q34
PSORS4	1q21
PSORS5	3q21
PSORS6	19p13
PSORS7	1p
PSORS9	4q31

**Tabla 2:** LOCI implicados en la psoriasis

Se han descrito múltiples loci o alteraciones genéticas implicadas en la susceptibilidad genética a padecer psoriasis (Tabla 2). El factor más implicado es la presencia del Antígeno Leucocitario Humano HLA-Cw\*0602 (*PSORS1*), que se encuentra en el 50% de los psorásicos y sólo en el 10% de la población normal <sup>(59)</sup>. *PSORS1* podría aportar por sí mismo el 30-50% de la contribución genética a la psoriasis <sup>(12)</sup>. Se localiza en el brazo corto del cromosoma 6, aunque su ubicación exacta no se conoce con seguridad. *PSORS1* se asocia a psoriasis que presenta placas más extensas; a mayor empeoramiento tras las infecciones respiratorias y a una mejor respuesta a la fototerapia. Además de *PSORS1*, se han descrito otras muchas predisposiciones genéticas a la psoriasis no vinculadas al HLA (*PSORS2-9*), y otras tantas en los casos de psoriasis asociada a otras enfermedades autoinmunes (como dermatitis atópica, artritis reumatoide o enfermedad de Crohn).

La identificación de múltiples loci indica que la psoriasis es una enfermedad genéticamente heterogénea <sup>(59)</sup>, con probable interacción entre los loci predisponentes. En éste contexto representaría un espectro de lesiones genéticas. En un extremo del espectro estarían las escasas familias en las que cambios en un solo gen bastarían para padecer la enfermedad. En el otro extremo estarían los pacientes más habituales, sin historia familiar y con herencia poligénica. Esta heterogenicidad genética probablemente se traduzca en la gran heterogeneidad de respuesta a los múltiples tratamientos que existen para la enfermedad.

### **1.2.2. FACTORES DESENCADENANTES O EXACERBADORES AMBIENTALES**

Los brotes de psoriasis pueden desencadenarse o exacerbarse por factores mecánicos, sustancias químicas, estrés psicológico, tabaco, infecciones (sobre todo estreptococo del grupo A) y fármacos.

Con mucha frecuencia los pacientes presentan co-morbilidades y más de un 40% toman medicación sistémica. Entre los fármacos sistémicos que con más frecuencia pueden desencadenar brotes psoriásicos están los beta-bloqueantes, el litio, los antipalúdicos, las tetraciclinas y los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs).<sup>(85)</sup> Beta-bloqueantes, AINEs y litio son fármacos usados respectivamente por un 8, 7 y 1% de los pacientes psoriásicos. Además de la frecuencia, los AINEs son importantes por usarse en el tratamiento de la artrosis <sup>(1, 112)</sup>. AINEs descritos con efecto perjudicial en la psoriasis son la fenilbutazona, oxifenilbutazona (que se ha relacionado también con la psoriasis pustular generalizada), meclofenamato, ibuprofeno y salicilatos <sup>(1)</sup>.

Como otro fenómeno predisponente, hasta la mitad de los pacientes pueden presentar Fenómeno de Koebner, consistente en el desarrollo de lesiones cutáneas en zonas de la piel donde ha existido un trauma físico.

Además, en la psoriasis influyen efectos psicológicos. El 30-40% de los pacientes con psoriasis notan que su enfermedad se agrava con el estrés <sup>(25, 117)</sup>, y la psicoterapia con técnicas de relajación puede tener un beneficio moderado en el control de la psoriasis <sup>(124)</sup>. El estrés también puede influir en obtener una mala respuesta al tratamiento <sup>(65)</sup>.

La luz ultravioleta puede desencadenar brotes psoriásicos, pero generalmente mejora la psoriasis y es usada como terapia. De hecho, los pacientes suelen mejorar de su enfermedad en verano.

### **1.2.3. FISIOPATOLOGÍA E INMUNOPATOGENIA DE LA PSORIASIS**

En las últimas décadas la investigación de la psoriasis se ha centrado más en los estudios genéticos que en la fisiopatología. La psoriasis no tenía un modelo animal de investigación aceptado, y gran parte del conocimiento adquirido surgió de estudios clínicos <sup>(59)</sup>. En los últimos años, y en consonancia con los nuevos tratamientos



biológicos, han aumentado mucho los estudios científicos relacionados con la fisiopatología psoriásica.

Dos hallazgos patológicos fundamentales de la psoriasis orientan su patogenia: (1) la hiperplasia epidérmica, condicionada por el aumento de la población germinativa; y (2) el infiltrado inflamatorio dérmico, que apunta a un mecanismo inmunológico en la enfermedad. Otros hallazgos añadidos orientan en éste sentido <sup>(91)</sup> (Tabla 3).

En general se admite que la alteración cutánea primaria es el infiltrado inflamatorio, y que la hiperplasia epidérmica es secundaria a la acción de las citocinas liberadas por linfocitos y el propio queratinocito, como interleuquina (IL) 6, IL-8 y TGF $\alpha,\beta$ . <sup>(31, 61)</sup>.

Cuando se compara con epidermis normal, este denominado estado hiperproliferativo se caracteriza por los siguientes hechos: (1) aumento de las células madre (*stem*) epidérmicas basales; (2) Aumento de los queratinocitos que sintetizan ADN; (3) acortamiento del ciclo celular de los queratinocitos (de 311 a 36 horas); y (4) acortamiento del tiempo recambio o *turnover* celular (de 27 a 4 días el paso de una célula basal a la capa córnea).

**Tabla 3: Hallazgos que sugieren que la Psoriasis tiene mediación INMUNE**

- Infiltrados dermoepidérmicos de linfocitos T y neutrófilos
- Activación de factores de crecimiento: EGFR, TGF- $\alpha$
- Sobreexpresión Citoquinas de predominio Th1: TNF- $\alpha$ , IF- $\gamma$ , IL-8, IL-6, IL-2
- Presencia en las placas de IL-12 e IL-23
- Comportamiento de la psoriasis en los trasplantes de médula ósea.

Los protagonistas fisiopatológicos principales son los linfocitos T (LT), que son inductores y también mantenedores de la enfermedad. Son LT que expresan Antígeno Leucocitario Cutáneo (CLA+). En las placas, una población remanente de éstos LT autorreactivos mantendrían la actividad de la enfermedad al ser estimuladas por las Células Presentadoras de Antígeno (CPAs) <sup>(103)</sup>. El papel preponderante de los LT se plasma en nuevos fármacos biológicos que disminuyen el número o la función de los LT (Ver apartado 1.5.).

En la piel sana existen pocos LT, pero en las placas de psoriasis hay numerosos LT “dérmicos” (predominio de CD4) e “intraepidérmicos” (predominio de CD8). Entre éstos últimos hay una parte importante especializada en residir en los epitelios al expresar “ $\alpha\epsilon\beta 7$ ”, que tiene la propiedad de unirse a cadherina-E <sup>(59)</sup> (Figura 1).

La secuencia inmunopatogénica de la psoriasis necesita tanto de factores sistémicos como locales, con múltiples células y mediadores que se exponen brevemente:

#### FACTORES SISTEMICOS :

(1) Activación de las células Presentadoras de Antígenos (CPA). La CPA sería una célula dendrítica dérmica o epidérmica. Aunque hay múltiples teorías, aún se desconoce cuál es el antígeno inicial que desencadena el proceso y si éste antígeno es endógeno o exógeno <sup>(87)</sup>.

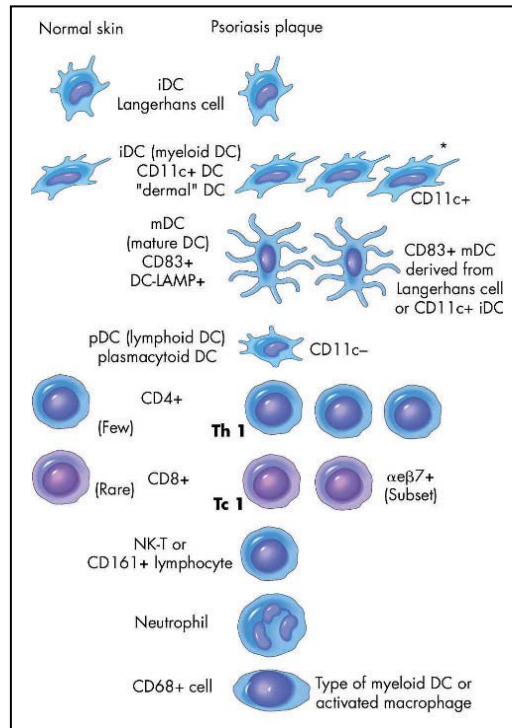
(2) Migración de la CPA al ganglio linfático e interacción CPA-Linfocito T *naïve* (aún no activado por el antígeno). En éste proceso media el CD2, TCR (del LT) e ICAM (de la CPA).

(3) Activación de los LT y conversión de éste en LT de memoria. La IL-12 induce el antígeno leucocitario cutáneo (CLA+), que le confiere tropismo a la piel.

(4) Migración de LT a la piel gracias a las moléculas CLA y la selectina-E presente en el endotelio.

Los FACTORES LOCALES se activan con la llegada del LT-CLA+ a la piel y su encuentro con el antígeno, produciendo la liberación de citoquinas tipo Th1 (IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ) <sup>(87)</sup>. La Interleuquina-2 estimula la proliferación de LT. El interferón- $\gamma$  inhibe la apoptosis de los queratinocitos e induce a los macrófagos a producir Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). El TNF- $\alpha$  a su vez contribuye a la lesión al inducir la proliferación de queratinocitos y el aumento de citocinas proinflamatorias.

También a nivel local son muy importantes las CPA, que en la piel son las “células dendríticas”. En la psoriasis hay aumento de células dendríticas epidérmicas (células de Langerhans inactivas o activas CD83+) y células dendríticas dérmicas. Entre éstas últimas destacan las denominadas “mieloides” (CD11c positivas), que secretan IL-12 e IL-23, activando con ello al LT. Hay otras minoritarias llamadas “plasmocitoides” (CD11c negativas), que generan grandes cantidades de IFN- $\gamma$  (Figura 1).



**Figura 1:** Poblaciones leucocitarias de la placa de psoriasis: iDC célula dendrítica inmadura; pDC célula dendrítica plasmocitoide; NK-T natural killer T. Fuente Krueger JG, Bowcock A. Ann Rheum Dis 2005 ; 64 : ii30-6.

Otras células estudiadas en la psoriasis han sido los mastocitos. Su densidad suele ser mayor en lesiones psoriásicas que en piel de individuos sanos o que en piel no afecta de pacientes psoriásicos. Podrían ayudar al proceso al liberar  $\text{TNF}\alpha$  e histamina<sup>(49)</sup>. Su persistencia en lesiones clínicamente resueltas se ha asociado con recidivas precoces de la enfermedad.

Por último, también son importantes en la psoriasis los factores de angiogénesis, como VEGF o  $\text{TGF-}\alpha$ . Como se verá posteriormente, el aumento de vascularización es un hallazgo constante en las placas.

Así pues, como conclusión, no sólo la genética, sino que la fisiopatología de la psoriasis también es heterogénea. No es una enfermedad causada por una única célula o citoquina, sino por numerosas interacciones entre los linfocitos del infiltrado inflamatorio, otras células cutáneas y una gran cantidad de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias. Muchas de éstas respuestas están encuadradas en la vía inflamatoria “tipo 1”, en la que tanto LT helper como LT citotóxicos (Th-1/Tc-1) actúan en la misma dirección.

## 1.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA PSORIASIS

### 1.3.1. LESIONES DERMATOLÓGICAS DE LA PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad que se presenta con pápulas o placas escamosas crónicas y recidivantes que tienen morfología, distribución, severidad y curso variable. Es, por tanto, una enfermedad papuloescamosa. Estas “enfermedades se caracterizan tanto por pápulas (lesiones sobreelevadas de menos de 1 cm) como por placas (lesiones sobreelevadas de más del 1 cm). Además de la psoriasis, otras enfermedades de éste tipo son la tiña, la pitiriasis rosada y el liquen plano, cuyas placas suelen diferenciarse bien clínicamente de la psoriasis.

Las placas de psoriasis son clásicamente muy bien circunscritas, circulares y de color rojo asalmonado, con costra gris o blanco plateada que se va fácilmente con el lavado (Figura 2). Típicamente las lesiones se distribuyen de forma simétrica en cuero cabelludo, codos, rodillas, área lumbosacra y pliegues cutáneos <sup>(65)</sup>. La psoriasis se desarrolla también en lugares que han sufrido trauma previo (fenómeno de Koebner). Puede haber afectación ungueal o lingual. Si la psoriasis es progresiva o incontrolada puede dar lugar a una eritrodermia exfoliativa

Aunque existe una presentación típica, la clínica de la psoriasis puede ser muy variable. Su cuadro puede ir desde pequeñas pápulas con forma de gota (psoriasis gutata) a lesiones pustulosas o eritema generalizado (eritrodermia psoriásica). Las lesiones pueden ser localizadas o muy extendidas, y su curso clínico puede ser crónico (con placas estables) o muy agudo y de rápida diseminación. La psoriasis puede mejorar o empeorar con la edad, y el 25% de los pacientes tienen periodos de remisión total <sup>(65)</sup>.

La definición de psoriasis como severa es discutida, aunque frecuentemente se ha definido como tal cuando afecta a más del 10% del cuerpo, limita 3 de 4 actividades principales (uso de las manos, dormir, estar de pie o estar sentado un tiempo largo), o es de tipo pustular generalizada o eritrodérmica <sup>(29)</sup>.

Los síntomas que los enfermos de psoriasis relatan al médico son las costras (94%), prurito (79%), piel roja (71%), tirantez de la piel (31%), sangrado (29%), sensación de quemazón (21%) y fatiga (19%) <sup>(62)</sup>.

El diagnóstico de la psoriasis se hace en la mayor parte de las ocasiones por el dermatólogo mediante examen clínico completo. En ocasiones se hace necesaria una

biopsia para realizar el diagnóstico, especialmente para descartar otros cuadros como dermatitis seborreica, eczema, micosis o liquen simple crónico.

La psoriasis en placas o psoriasis vulgar es la forma más común de psoriasis (90% de los casos) <sup>(42)</sup>. Las lesiones comienzan como máculas eritematosas (planas, menores de 1cm) o pápulas. Se extienden y coalescen en placas de uno o varios centímetros y pueden dar distintas configuraciones como psoriasis gyrata (con predominio de patrones lineales curvos), psoriasis anular o psoriasis folicular. El tamaño y grosor de las costras son variables. Al quitar las costras se observan pequeños puntos sangrantes (signo de Auspitz). Los tipos de psoriasis se enuncian en la Tabla 4.

Menos de un tercio de los pacientes tienen la llamada artritis psoriásica, una artropatía que casi siempre coexiste con las lesiones cutáneas, aunque puede preceder en un 15% de los casos al cuadro cutáneo. En otro 15% de pacientes con artritis psoriásica las lesiones de la piel pasan desapercibidas <sup>(36)</sup>. La artritis puede ser distal o vertebral, simétrica o asimétrica y generalmente oligoarticular.

**Tabla 4:** TIPOS DE PSORIASIS

- En placas (vulgar)
- Gutata (en gotas)
- De flexuras
- Eritrodermia psoriásica
- Pustular generalizada (von Zumbusch)
- Palmoplantar
- Ungueal
- Pustular localizada
- Cuero cabelludo
- Mucosas



**Figura 2:** Placa de psoriasis

### 1.3.2. PSORIASIS Y CALIDAD DE VIDA

Con frecuencia las enfermedades dérmicas son consideradas menos importantes que otras patologías <sup>(16)</sup>. En el caso de la psoriasis, los médicos no siempre estiman adecuadamente el grado de morbilidad psicológica y social asociado a la enfermedad <sup>(50, 93)</sup>. Los afectados por psoriasis perciben infravalorado el impacto global que la enfermedad tiene en sus vidas <sup>(56)</sup>. Estudios recientes han enfatizado la asociación de la

severidad de la psoriasis con la afectación en el funcionamiento físico y social hasta en el 80% de los pacientes <sup>(62)</sup>, o con el estrés psicológico <sup>(75)</sup>. Es llamativo el alto porcentaje de pacientes que han tenido ideas suicidas.

## 1.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA PSORIASIS

### 1.4.1. CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS TÍPICAS DE LA PSORIASIS EN PLACAS

La psoriasis vulgar es identificada casi siempre por la apariencia clínica de las lesiones. Sin embargo, se define mucho mejor como una enfermedad cutánea única caracterizada por una serie de cambios anatomopatológicos subyacentes que realizan el diagnóstico definitivo de la psoriasis, sobre todo en los casos de dudas clínicas <sup>(59)</sup>. Las primeras descripciones microscópicas de psoriasis datan de finales del siglo XIX <sup>(86)</sup>.

Los hallazgos histopatológicos clásicos de la psoriasis, visibles con hematoxilina-eosina (HE) se resumen en la Tabla 5 y se iconografían en las Figuras 3 a 12. Definen las placas típicas establecidas de la psoriasis vulgar. Estos cambios típicos se ven mejor en la periferia de la placa o en una pápula <sup>(81)</sup>. La psoriasis vulgar es una enfermedad de la epidermis interfolicular, y no altera significativamente el crecimiento del folículo piloso.

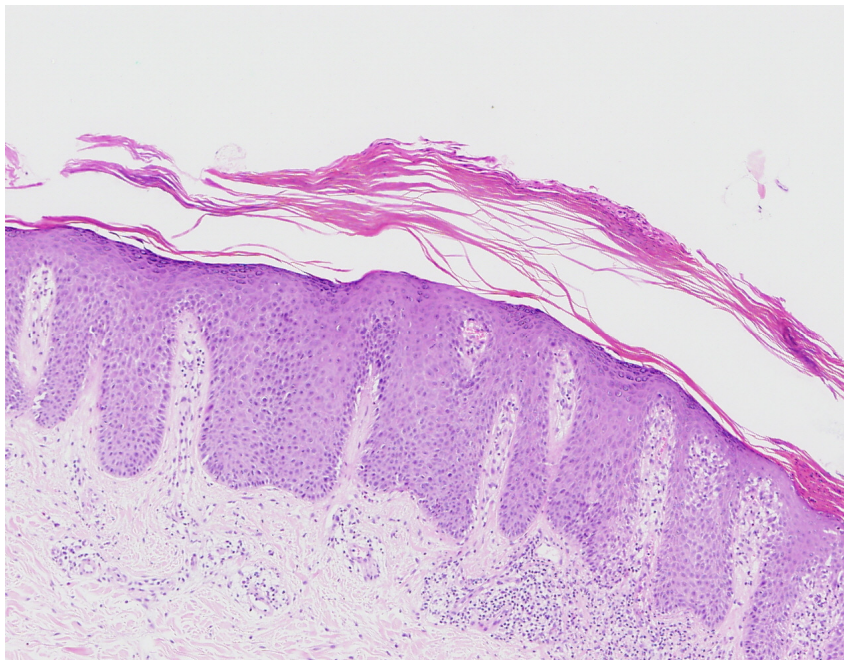
**Tabla 5: CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLOGICAS DE LA PSORIASIS**

1. Hiperplasia epidérmica, con crestas elongadas uniformemente hasta el mismo nivel de profundidad de la dermis papilar y engrosamiento basal de las crestas.
2. Hipogranulosis.
3. Hiper y paraqueratosis en pequeños grupos de corneocitos paraqueratósicos.
4. Pústula espongiiforme de Kogoj y microabcesos de Munro.
5. Mitosis suprabasales frecuentes.
6. Dermis papilar con edema y capilares dilatados, congestivos y de aspecto tortuoso.
7. Inflamación dérmica de linfocitos .

La observación de un cilindro de piel psoriásica al microscopio se correlaciona con el color enrojecido y el punteado de Auspitz, que es la traducción del crecimiento y la dilatación de los vasos superficiales y/o de la hiperplasia de la epidermis <sup>(81)</sup>.

El crecimiento epidérmico se produce en un patrón denominado hiperplasia psoriasiforme, que se define por 3 puntos:

(1) Epidermis engrosada o acantosis: la epidermis psoriásica puede aumentar hasta 4 ó 5 veces su grosor. La epidermis normal tiene un grosor variable en cada área del cuerpo (entre 100 y 200 micras). Esta variación zonal y el grado de actividad psoriásica condicionan el engrosamiento final, que frecuentemente es de 400-500  $\mu\text{m}$ . <sup>(63, 116, 122)</sup>. A éste grosor contribuye la hiperqueratosis o aumento de la capa córnea, con cifras entre las 40 y las 200 micras (Figura 3).



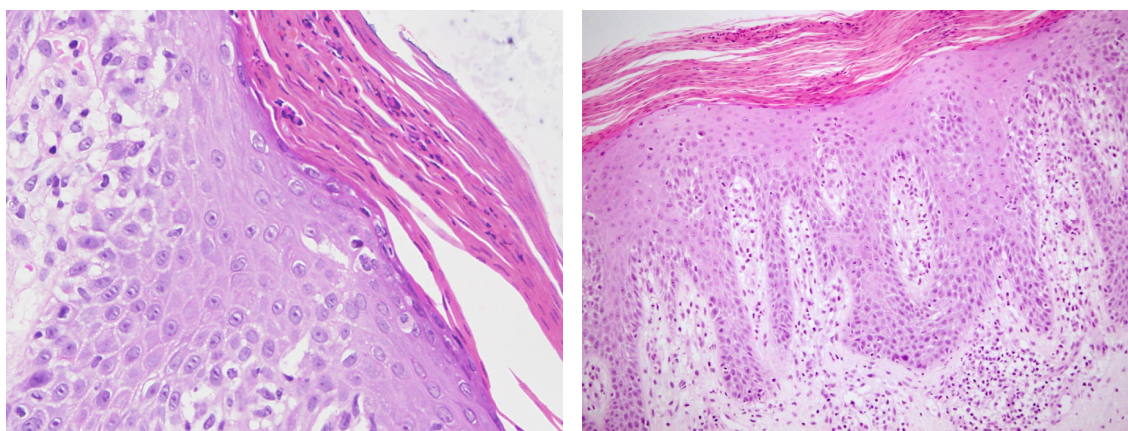
**Figura 3:** Anatomía Patológica de la placa de psoriasis: Marcada hiperplasia epidérmica o acantosis regular, hiperqueratosis, fusión de crestas epidérmicas, atrofia suprapapilar e inflamación dérmica.

(2) Elongación de las crestas epidérmicas: es típica en la psoriasis la elongación redondeada y regular de las crestas epidérmicas, que se extienden en sentido descendente y en sus porciones inferiores se ensanchan, contactando incluso entre ellas (Figuras 3 y 5). La elongación es tan llamativa que confiere a la epidermis intercresta o suprapapilar una apariencia atrófica (la llamada atrofia de placas suprapapilares), pero



en realidad el grosor de epidérmico suprapapilar no varía <sup>(122)</sup>. En la parte superior la epidermis está algo pálida <sup>(81)</sup>.

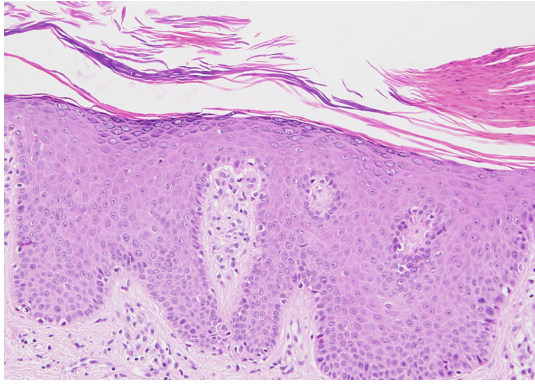
(3) Alteraciones en la maduración epitelial: en la epidermis psoriásica los queratinocitos proliferan y maduran demasiado rápidamente, de tal forma que la diferenciación terminal (que de forma normal conllevaría una capa granulosa bien formada y una capa córnea con escamas anucleadas) es, por el contrario, incompleta. Así pues, en la epidermis disminuye o desaparece la capa granulosa y los queratinocitos de la capa córnea retienen de manera aberrante núcleos intactos, dando paraqueratosis (Figuras 4 y 5). Estos queratinocitos liberan poca cantidad de lípidos extracelulares, necesarios para cementar la adhesión de los corneocitos. El estrato córneo poco adherente da como resultado el aspecto clínico escamocostroso presente en las placas. Estos cambios no son difusos u homogéneos, y en la placa psoriásica alternan áreas de hipogranulosis y paraqueratosis con otras áreas de capas granulosa y córnea relativamente normales, reflejo de la fluctuación de la actividad <sup>(41, 81)</sup> (Figura 6).



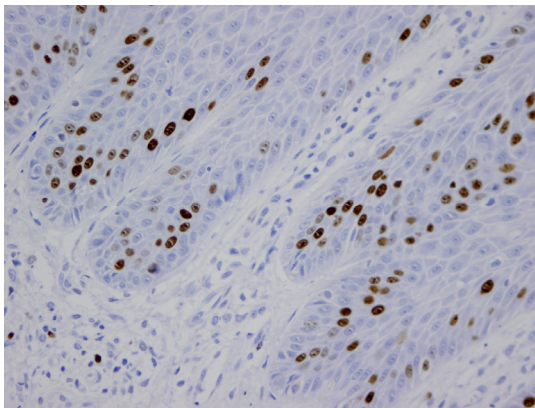
**Figura 4 y 5:** Desaparición del estrato granuloso y presencia de paraqueratosis.

El estado de proliferación de la epidermis psoriásica se constata con la presencia de abundantes mitosis suprabasales <sup>(3)</sup>. Las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ), como el marcador de proliferación Ki-67 (que marca los núcleos de las células que están en proceso de división), pueden identificar más de 200 queratinocitos por campo de gran aumento (Figura 7). Además, las células proliferantes alcanzan estratos medios de la epidermis.

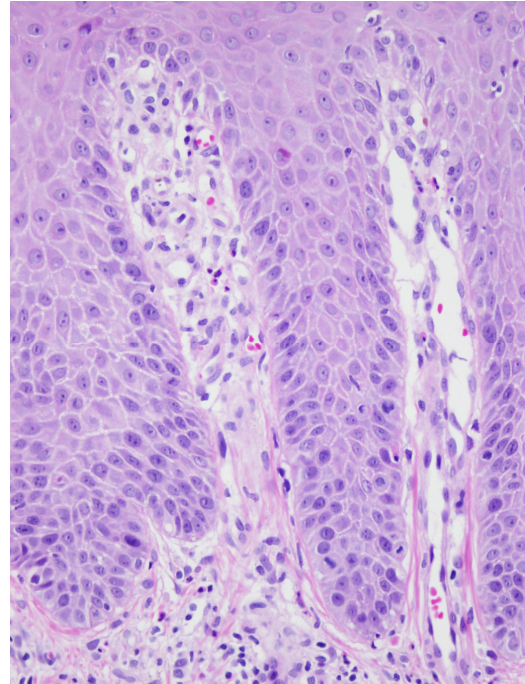




**Figura 6:** Alternancia de paraqueratosis e hipogranulosis con ortoqueratosis.



**Figura 7:** Inmunohistoquímica Ki-67



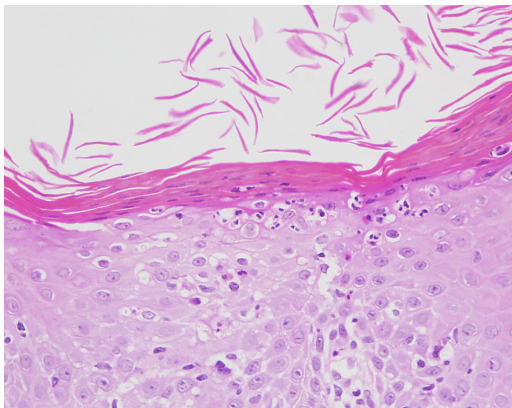
**Figura 8:** Tortuosidad vascular de la dermis papilar

Una característica constante y de ayuda diagnóstica en la biopsia psoriásica es la presencia de vasos sanguíneos tortuosos y dilatados en la dermis papilar (Figura 8). En condiciones normales sólo vemos una sección de un capilar, pero en la psoriasis podemos ver hasta 6 ó 7 secciones del vaso. Esto representa una respuesta vascular a la necesidad de nutrir una epidermis mucho más gruesa, y es una característica anatomopatológica muy perdurable cuando la placa se va resolviendo. De hecho, la tortuosidad de los capilares de las papilas dérmicas es el hallazgo histopatológico más constante en todas las variantes y estadios evolutivos de la psoriasis. Junto a los vasos vemos una dermis papilar adyacente edematosa.

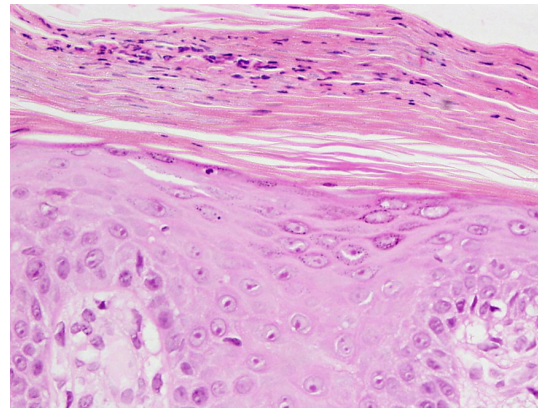
Otro hallazgo clave en la psoriasis son las células inflamatorias. La existencia de linfocitos dermoepidérmicos y de polimorfonucleares neutrófilos en el estrato córneo son características definitorias de la histopatología de la psoriasis. Sin embargo, incluso con estos cambios típicos y los anteriormente descritos puede hacerse necesario excluir otras enfermedades como la micosis cutánea, ya que la reacción inmune a los hongos

puede producir una imagen patológica casi idéntica a la psoriasis. Una técnica de PAS ayuda a descartar éstos patógenos.

Los neutrófilos se encuentran en la psoriasis en un número muy “variable” según cada paciente. Se encuentran tanto en forma de exocitosis neutrofílica formando la llamada pústula espongiforme de Kogoj (Figura 9), como formando pequeños grupos en la capa córnea o microabcesos de Munro (Figura 10).



**Figura 9:** Pústula espomgiforme de Kogoj



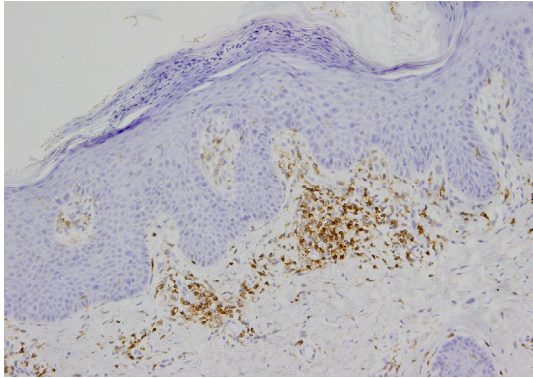
**Figura 10:** Microabceso de Munro

Los microabcesos de Munro son más frecuentes en lesiones relativamente iniciales <sup>(81)</sup>. Ambos hallazgos son muy característicos de la psoriasis. Pústulas más grandes y definidas pueden ser típicas de otras formas de psoriasis, pero en la psoriasis en placas se encuentran en raras ocasiones.

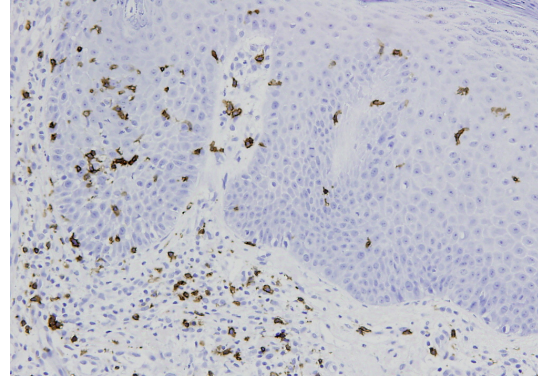
El aumento de linfocitos T (LT) es un hallazgo muy constante en la psoriasis. Su número aumenta con la cronicidad de la placa <sup>(89)</sup>. Las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) nos permiten observar LT en cantidades significativas en la epidermis y en la dermis. Las subpoblaciones se distribuyen de forma heterogénea en tiempo y espacio. Como norma general, los LT intraepidérmicos son generalmente CD8+, mientras que los LT dérmicos son una mezcla de CD4+ y CD8+ con predominio de CD4+, en proporción similar a la sangre periférica <sup>(30)</sup> (Figuras 11-12). En la epidermis, los LT CD4+ son predominantes en lesiones iniciales, pero a medida que la placa se hace más crónica el cociente se invierte <sup>(89)</sup>. En dermis papilar los LT CD4+ son siempre mayoría, pero su preponderancia disminuye en lesiones crónicas. Los trabajos de investigación de psoriasis suelen dar la cifra de linfocitos en un campo de

gran aumento, con cifras que varían entre 25-100 (CD4) y entre 15-50 (CD8), mientras que las cifras de normalidad serían de 0-15 (CD4) y de 0-7 (CD8) <sup>(116)</sup>.

Las células Natural-Killer (NK) también se encuentran en las placas de psoriasis, aunque su significado aún está discutido.



**Figura 11:** CD4. Predominio dérmico de inflamación.



**Figura 12:** CD8. Inflamación dérmica y epidérmica.

Las células de Langerhans son CPAs consideradas como una células dendríticas inmaduras. Aunque están presentes en la epidermis normal, en casi todos los estudios de psoriasis aparecen aumentadas <sup>(6, 122)</sup>. Son más numerosas en las fases más crónicas de las placas <sup>(89)</sup>. Normalmente se sitúan en la capa basal y suprabasal de las epidermis, pero en las psoriasis pueden encontrarse en las zonas más altas del epitelio.

#### 1.4.2. VARIACIONES CRONOLÓGICAS DE LA PLACA DE PSORIASIS

La psoriasis es un proceso dinámico, y los hallazgos varían dependiendo de si la lesión es incipiente, completamente desarrollada o en resolución.

Los cambios de las lesiones iniciales <sup>(81, 98)</sup> son sobre todo dérmicos, con infiltrado perivascular e intersticial linfocitocitario, edema de dermis papilar y dilatación de plexos vasculares. Los capilares de la dermis papilar aparecen congestivos y orientados perpendicularmente a la epidermis. La evolución de estas diminutas

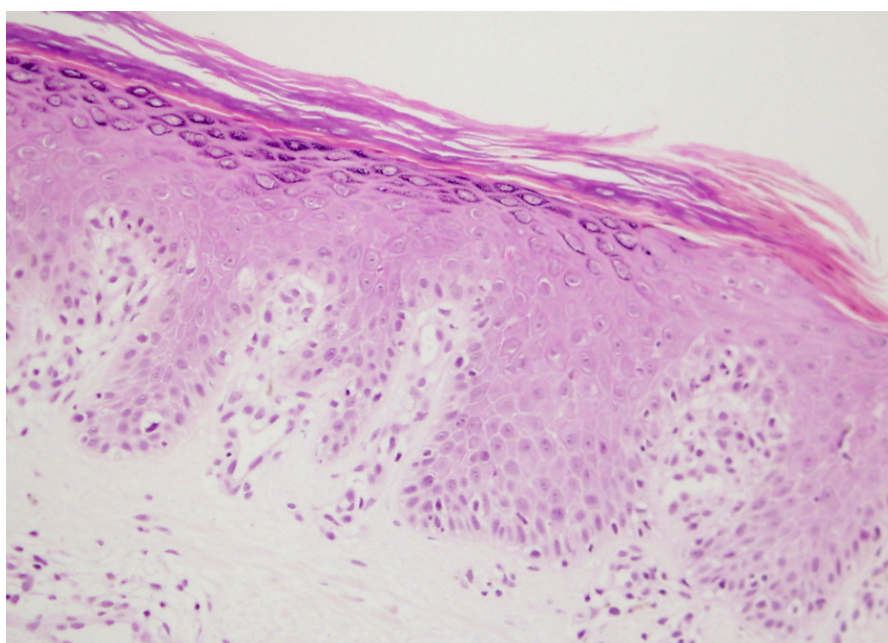


lesiones puede conllevar mínima migración epidérmica de LT con espongiosis focal. Los neutrófilos aparecen en el segundo día, en forma de microabscesos de Munro y en cantidad proporcional a la actividad lesional. Posteriormente empezará a desaparecer focalmente el estrato granuloso, se compactará la capa córnea y se desarrollará paraqueratosis e hiperplasia epidérmica.

Más importante para el diagnóstico y el desarrollo de este trabajo de investigación resulta la identificación de las lesiones en resolución. Cuando disminuye la actividad de la enfermedad los cambios histológicos de la dermis se hacen menos marcados y se pierden gradualmente algunas de sus características. En primer lugar, desaparecen las células inflamatorias y finalmente la tortuosidad de los vasos sanguíneos de las papilas <sup>(3)</sup>. El aspecto histológico de las lesiones en resolución se resume en la Tabla 6 y se iconografía en la Figura 13.

**Tabla 6: Placa de psoriasis en resolución**

1. Predominio de ortoqueratosis sobre paraqueratosis.
2. Estrato granuloso con forma de cuña en el centro de las crestas interpapilares.
3. Aumento de las placas suprapapilares de la epidermis.
4. Tortuosidad y dilatación capilar persistente en la dermis papilar.
5. Fibrosis en la dermis papilar con aumento de fibroblastos.



**Figura 13:** Psoriasis en resolución (Caso 044 POST)

## 1.5. TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

Los tratamientos de la psoriasis <sup>(66)</sup> intentan conseguir el llamado blanqueamiento o aclaramiento de las lesiones. Son muy numerosos, pero ninguno de ellos consigue curar la enfermedad, que recidivará antes o después. Se dividen en: (1) **Fototerapia**; (2) Tratamientos **tópicos** y (3) Tratamientos **sistémicos** (“clásicos” y “biológicos”). En la Tabla 7 se describen los principales agentes terapéuticos de la psoriasis, su categoría, mecanismo de acción y efectos secundarios más frecuentes <sup>(28)</sup>.

Las modalidad de tratamiento se elige en función de varias condiciones <sup>(78)</sup> que son: (1) severidad de la psoriasis; (2) comorbilidades relevantes; (3) preferencia del paciente (valorando coste y conveniencia); (4) eficacia del tratamiento y (5) evaluación individual de la respuesta a un tratamiento.

Al ser la psoriasis un proceso frustrante que con frecuencia provoca alteración psicosocial <sup>(93)</sup>, la preferencia del paciente es clave en la decisión del tratamiento. Casi todos optan de inicio por terapias seguras, dejando las agresivas para cuando hay escasez de respuesta. El médico debe invertir mucho tiempo en explicar, aconsejar, y educar al paciente en que el objetivo terapéutico es sólo controlar los síntomas.

La severidad también es clave. Casi todas las psoriasis leves a moderadas se inician con terapia local y las moderadas a graves (más del 5 a 10% de superficie corporal afecta) con terapia sistémica <sup>(78)</sup>. Es muy frecuente usar terapias combinadas de varios fármacos o de fármaco con fototerapia, y existen numerosos protocolos de combinación de tratamientos.

Los tratamientos tópicos no suelen ser del agrado del paciente, pero son útiles, generalmente baratos y con pocos efectos secundarios. La hidratación que dan los emolientes permite reducir el picor, la rigidez de la piel y el fenómeno de Koebner <sup>(28)</sup>. Los corticoides tópicos son una buena aproximación terapéutica inicial.

La fototerapia UVB (295-320nm) o la fotoquimioterapia PUVA (320-400nm) son muy usadas y efectivas en la psoriasis y frecuentemente es la terapia elegida como primera opción para las psoriasis graves.

NOMBRE TRATAMIENTO	TIPO TRATAMIENTO	GRUPO / DESCRIPCION	ACCIONES/ EFECTO	EFFECTOS SECUNDARIOS
<b>Sol / Baños</b>	Terapia Natural	-	-	-
<b>UVB</b>	Fototerapia +/- Fármaco	Irradiación	Antiinflamatorio, Hipoproliferante, inmunomodulador	Daño actínico
<b>PUVA</b>	Fototerapia + Fármaco	Irradiación + Psoraleno	Antiinflamatorio, Hipoproliferante inmunomodulador	Carcinoma, melanoma
<b>Crema petróleo</b>	Tópico	Emoliente	Hidratación	-
<b>Hidrocortisona</b>	Tópico	Corticoide	Antiinflamatorio Hipoproliferante, Inmunosupresor	Locales
<b>Betametasoma</b>	Tópico	Corticoide	Antiinflamatorio, Hipoproliferante Inmunosupresor	-
<b>Calcipotrieno</b>	Tópico	Análogo Vitamina D	Hipoproliferante	-
<b>Tar</b>	Tópico	-	Hipoproliferante	Tinción piel
<b>Tazaroteno</b>	Tópico	Retinoide	-	Irritación
<b>Tacrolimus</b>	Tópico	Inhibidor Calcineurina	-	Linfoma cáncer de piel
<b>Pimecrolimus</b>	Tópico	Inhibidor Calcineurina	-	Linfoma cáncer de piel
<b>Metotrexato</b>	Sistémico clásico	Antagonista Acido Fólico	Hipoproliferante, Inmunosupresor Anti-TNFα	hepatotoxicidad neumotoxicidad mielotoxicidad
<b>Acitretin</b>	Sistémico clásico	Retinoide,	Modula diferenciación epidérmica	Teratógeno hepatotoxicidad alopecia
<b>Ciclosporina</b>	Sistémico clásico	Inhibidor Calcineurina	Inmunosupresor	Nefrototoxicidad
<b>Hidroxiurea</b>	Sistémico clásico	Inhibidor síntesis ADN	Inmunosupresor	Mielotoxicidad
<b>Micofenolato</b>	Sistémico clásico	Inhibidor síntesis ADN	Inmunosupresor	Leucopenia
<b>E.A.F.</b>	Sistémico clásico	-	Desvía Th1 a Th2	Gastrointestinales
<b>Etanercept</b>	Sistémico biológico	Inhibidor TNFα	Antiinflamatorio	Infecciones
<b>Alefacept</b>	Sistémico biológico	Proteína Anti-CD2	Anti células T	Infecciones
<b>Efalizumab</b>	Sistémico biológico	Anti CD11a	Antiinflamatorio	Fiebre, dolor cabeza, LMP
<b>Infliximab</b>	Sistémico biológico	Inhibidor TNFα	Antiinflamatorio	-
<b>Adalimumab</b>	Sistémico biológico	Inhibidor TNFα	Antiinflamatorio	-

**Tabla 7 :** Tratamientos de la psoriasis: tipo, grupo, acción y efectos adversos.  
*E.A.F. esteres de ácido fumárico, LMP leucoencefalopatía multifocal progresiva*

Los tratamientos sistémicos anteriores a la aparición de los biológicos son los denominados tratamientos sistémicos clásicos, aún muy usados en el control de la psoriasis por eficacia, experiencia y precio. Sin embargo tienen muchos efectos secundarios, toxicidad, contraindicaciones e interacciones medicamentosas <sup>(46)</sup>. Dentro de ellos hay fármacos de primera elección con eficacia clara y contrastada (acitretino, metotrexato o ciclosporina), y fármacos alternativos (hidroxiurea, mofetil micofenolato, 6-tioguanina o ésteres de ácido fumárico).

Los tratamientos sistémicos biológicos <sup>(11, 99, 111)</sup> presentan en determinados pacientes una mejoría importante. Sus desventajas son el elevado precio, administración paraenteral, la falta de experiencia en su uso y el desconocimiento de posible toxicidad o efectos secundarios a largo plazo. Entre ellos están Alefacept, Efalizumab, Infliximab, Adalimumab y Etanercept. La Agencia Europea de Medicamentos aprobó para su uso los últimos cuatro. Pero en febrero de 2009 Efalizumab (Raptiva<sup>®</sup>), uno de los más usados, fue retirado al detectarse varios casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, una grave patología de inmunodeprimidos asociada al virus JC.

La gran cantidad de oferta se traduce en un gran número de ensayos clínicos de los tratamientos de la psoriasis. En las bases bibliográficas hay más de 700 ensayos randomizados, de los que la mayoría corresponden a tratamientos tópicos. Hay unos 80 ensayos de foto/fotoquimioterapia y otros tantos de los emergentes tratamientos biológicos, que ya superan a los sistémicos clásicos.

Pese al gran arsenal terapéutico y los esfuerzos de los médicos, resulta significativa la poca satisfacción con el tratamiento que tienen muchos pacientes. En algunos trabajos alcanza al 48% de los pacientes en general y al 80% de los que padecen formas severas <sup>(62)</sup>. Encuestas en España cifran la insatisfacción en un 18%, pero existe un 21% que ni siquiera se controla la enfermedad <sup>(102)</sup>. Sólo un 33% se muestra muy satisfecho de su opción. Todo esto contrasta con el alto coste de ser enfermo psoriásico, que genera a la sanidad un gasto estimado de 1.200 euros anuales <sup>(14)</sup> y presenta gastos no sanitarios directos al paciente de 200 euros mensuales de media.

## 1.6. FORMAS DE VALORACIÓN DE LA PSORIASIS

Los métodos de valorar la psoriasis son múltiples, y entre ellos encontramos la valoración histopatológica de las biopsias, que es la usada en este trabajo de investigación. En el conjunto del ensayo clínico se han usado otros métodos de evaluación clínica que se suman a continuación. Los más importantes se describen en los anexos. Las formas de evaluación se dividen en dos tipos, según estudien la severidad de la enfermedad o la calidad de vida.

### 1.6.1. MEDICIÓN DE LA INTENSIDAD O GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

Existen numerosos métodos de medir la intensidad de la psoriasis:

- Evaluación global por el médico (*physician's global assessment*, PGA)
- Área de superficie corporal (*body surface area*, BSA) afecta.
- Índice del área y severidad de la psoriasis (*Psoriasis area and severity index* , PASI)
- Modificaciones del PASI con valoración logarítmica o exacta de la superficie
- PASI autoadministrado (*Self administered psoriasis area and severity index*, SAPASI)
- Escala general de lesiones. *Overall Lesion Scale* (OLS)
- Biopsia de las placas de psoriasis

No existe un único sistema ideal, pero el PASI (Anexo 1) y sus modificaciones junto con el PGA (Anexo 2) quizás constituyen hasta la fecha la mejor opción clínica de objetividad y comprensión para los estudios y ensayos clínicos de pacientes psoriásicos<sup>(27)</sup>. En éste ensayo clínico se usaron PASI, PGA y OLS (Anexo 3).

El PASI mide el rubor, engrosamiento y presencia de costras de varias áreas del cuerpo. Varía entre 0 y 72, pero cifras por encima de 20 indican psoriasis francamente severa. La reducción de la media del PASI, o la reducción porcentual del PASI en 50,75 o 90% en cada paciente (expresados como PASI50, PASI75 o PASI90) son cifras muy



empleadas en estos ensayos clínicos. El PASI tiene como principal limitación que no es usado de forma mayoritaria en la rutina médica y, por tanto, es mal entendido por pacientes y por muchos dermatólogos. Además aún está en discusión la cifra de PASI a partir de la cual empieza a considerarse la psoriasis como moderada o grave. Cifras de 7 a 12 tienden a considerarse como moderadas. La definición de grave comienza con cifras mayores de 12 o 20 <sup>(97)</sup>.

La biopsia es uno de los métodos más atractivos por su objetividad. En ella pueden medirse variables morfométricas e inmunohistoquímicas que han logrado avances en la comprensión de la etiopatogenia de la enfermedad. Además, si el material se incluye en parafina, permite un archivo de tejido para estudios futuros. Su principal limitación es que los brotes de psoriasis no se resuelven de forma uniforme, y las biopsias tomadas podrían no corresponder a una muestra totalmente representativa de la lesiones del paciente <sup>(27)</sup>.

### 1.6.2. MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE

- Índice de calidad de vida dermatológico (*Dermatology life quality index , DLQI*)
- Índice de discapacidad de la psoriasis (*Psoriasis disability index, PDI*)
- EUROPSO
- *Psoriasis life stress inventory*
- Cuestionario de calidad de vida de la psoriasis (*Psoriasis quality of life questionnaire*)

Estos indicadores han llegado a ser también fundamentales en la investigación de la psoriasis. No miden directamente el impacto de un fármaco en la enfermedad, pero sí miden la capacidad que tiene ese fármaco para mejorar la vida y satisfacción del paciente. Aunque generalmente los índices de calidad de vida mejoran o empeoran conforme lo hacen los de severidad, esta proporcionalidad está lejos del 1:1 <sup>(27)</sup>. El método más usado es el DLQI (Anexo 4).

## 2. ARTROSIS DE RODILLA

### 2.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA ARTROSIS

La artrosis puede definirse como la degeneración del cartílago hialino que cubre las superficies articulares. Es la enfermedad articular más frecuente y la causa más importante de discapacidad de los ancianos en España y en muchos países del mundo occidental. La incidencia de la artrosis aumenta con la edad, y su aparición suele producirse en torno a los 50 años, siendo más frecuente en mujeres. Por encima de 60 años la artrosis de rodilla o de cadera afecta a la mayoría de la población <sup>(Zhan)</sup>, produciendo una gran carga social y económica <sup>(29)</sup>. Actualmente, en los países desarrollados la esperanza de vida es muy elevada, y los pacientes afectados por artrosis pueden llegar a vivir 30 años con un grado importante de dolor que menoscaba su calidad de vida. A pesar de todos éstos datos, existen pocos estudios sobre el impacto poblacional de la artrosis comparado con el de otras patologías <sup>(109)</sup>.

La localización más frecuente de la artrosis es la rodilla (gonartrosis), y tanto su incidencia como su prevalencia aumentan con la edad. La prevalencia de la artrosis sintomática de rodilla en España se cifra en el 10,2%. Los síntomas principales de ésta enfermedad son el dolor, la impotencia funcional y la pérdida de calidad de vida. Además de la edad; la obesidad; la actividad física; el tipo de trabajo; o la escasa densidad ósea pueden acelerar la aparición de la artrosis. La artrosis se clasifica en:

#### PRIMARIA o IDIOPATICA

- Localizada (rodilla, columna, cadera, manos, pies, codo hombro)
- Generalizada (3 o mas articulaciones)

SECUNDARIA (trauma, malformaciones, trastornos metabólicos y endocrinos, autoinmune o infecciosa).

### 2.2 ETIOPATOGENIA DE LA ARTROSIS

La artrosis es una enfermedad compleja y multifactorial. Su etiopatogenia aún no está conocida en su totalidad, pero en las últimas décadas se ha progresado mucho en

su conocimiento <sup>(64)</sup>. En la etiopatogenia de la artrosis intervienen diferentes factores genéticos y metabólicos que dan lugar a un daño irreversible en las estructuras articulares, incluyendo: (1) pérdida del cartílago articular, (2) formación de osteofitos, (3) alteraciones en el hueso subcondral e (4) inflamación sinovial <sup>(82)</sup>.

La exposición del cartílago articular a factores físico-químicos (mecánicos, inflamatorios, fenómenos oxidativos) pueden contribuir a la degeneración de matriz cartilaginosa. En esta matriz los condrocitos se encargan de mantener un balance entre el anabolismo y catabolismo. Desde un punto de vista bioquímico la artrosis sería y comenzaría por una ruptura inicial de las moléculas de matriz extracelular cartilaginosa con un estado hipermetabólico compensatorio de los condrocitos. Sin embargo, la inflamación sinovial secundaria a la degradación de esta matriz o a otras causas como el exceso de óxido nítrico, juega también un papel muy importante en la progresión de la enfermedad. Además, hay estudios que demuestran que el hueso subcondral no es un espectador inocente del proceso, ya que en él tienen lugar alteraciones bioquímicas y del metabolismo osteoblástico que contribuyen también al proceso <sup>(64)</sup>.

Muchas citoquinas intervienen en el proceso de la artrosis, pero se admite el papel fundamental de la Interleuquina-1beta (IL-1 $\beta$ ) como responsable de la degradación de la matriz cartilaginosa. La IL-1 $\beta$  induce una cascada de eventos catabólicos que incluyen (1) sobreexpresión de otras citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ , IL-6, metaloproteasas (MMPs), sintetasa inductora de ácido nítrico (iNOS), ciclooxigenasa-2 (COX-2), o sintetasa microsomal de prostaglandina E-1 (mPGES-1); y (2) liberación de óxido nítrico (NO) y prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) <sup>(82)</sup>.

### 2.3. TRATAMIENTO DE LA ARTROSIS DE RODILLA

Los fármacos utilizados para el tratamiento sintomático de la artrosis se clasifican, según su mecanismo de acción en:

Fármacos de acción sintomática rápida, como anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) e inhibidores de la ciclooxigenasa (COXIBs). Actúan de forma temprana y son potentes, pero su efecto desaparece al suspender el tratamiento.

Fármacos de acción sintomática lenta, también denominados SYSADOA (*Symptomatic Slow Acting Drug for Osteoarthritis*). Se caracterizan por un aumento

gradual de su eficacia hasta alcanzar un efecto máximo similar al de los fármacos de acción rápida. Esta acción perdura dos o tres meses tras la supresión del tratamiento. A esa capacidad de permanencia terapéutica se le denomina efecto remanente. Entre éstos fármacos están el condroitín sulfato (CS), la glucosamina sulfato (GS) y el ácido hialurónico (AH). Existen numerosos ensayos clínicos en los que se demuestra que los SYSADOA no son sólo fármacos de acción lenta, sino que son capaces de “ralentizar” o retrasar el curso de la artrosis <sup>(79, 115, 118)</sup>. CS y AH son componentes normales de nuestro cuerpo. El CS es un mucopolisacárido que se encuentra en grandes cantidades en la matriz extracelular de los tejidos en general y del cartílago en particular.

## 2.4. FORMAS DE VALORACION DE LA ARTROSIS

El diagnóstico de la artrosis es relativamente sencillo mediante la exploración y la evaluación de los síntomas articulares combinado con las pruebas radiológicas (ya que el 15% que tiene alteraciones radiológicas no presenta síntomas). El dolor mejora con el reposo y empeora con la carga. La progresión es lenta, pero en estadios avanzados el dolor puede hacerse continuo.

Menos sencilla que el diagnóstico es la gradación o valoración del estado del proceso. Los métodos que se emplean miden tres parámetros:

A. MEDICION DEL DOLOR: El paciente, con la ayuda de una escala y preguntas, evalúa su propio dolor. La más usada es la Escala Analógica Visual (EAV) de Huskisson (Anexo 5), en la que el paciente gradúa su dolor de “0” (ausencia) a “100” (insoportable).

B. GRADACION RADIOLOGICA: Se usa la de Kellgren y Lawrence (Anexo 6)

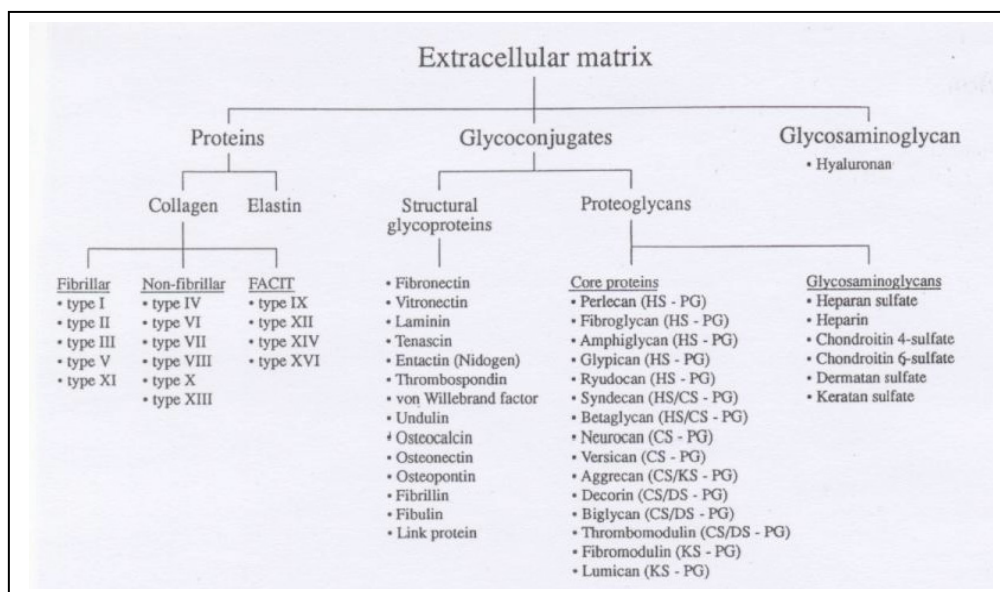
C. MEDICION DEL ESTADO FUNCIONAL: En gonartrosis y coxartrosis se usa el Índice Algofuncional de Lequesne <sup>(70)</sup> (Anexo 7), que es un cuestionario que rellena el paciente sobre su movilidad y dolor.

### 3. MATRIZ EXTRACELULAR, GLICOSAMINGLICANOS Y CONDROITIN SULFATO

#### 3.1. MATRIZ EXTRACELULAR: COMPONENTES Y FUNCIONES.

Los tejidos animales contienen entre sus células cantidades significativas de espacio o matriz extracelular (MEC). La MEC es una mezcla de agua, proteínas e hidratos de carbono cuya consistencia puede variar desde líquida (como la sangre) a sólida (matriz condroide), siendo en ocasiones de gran dureza (como la matriz ósea mineralizada). La especialización tisular va a determinar la consistencia y la composición de la matriz <sup>(4)</sup>. La forma más típica y extendida de MEC que encontramos en el cuerpo humano es la del gel que se forma en el tejido conectivo (como en la dermis). El tejido conectivo está separado o delimitado de los epitelios por una MEC especializada llamada lámina basal. Los componentes del tejido conectivo dérmico se forman primariamente por los fibroblastos.

Entre las funciones de la MEC <sup>(4)</sup> encontramos funciones mecánicas (como la resistencia a la compresión y al estiramiento); protectoras (retención de agua y tamponamiento) y organizativas (control del comportamiento celular mediante la unión a factores de crecimiento e interacción con receptores de superficie celulares).



**Figura 14: Componentes de la matriz extracelular;** CS, Condroitín sulfato; KS, Queratán sulfato, DS, Dermatan sulfato, HS, Heparán sulfato. Fuente [www.bq.uam.es](http://www.bq.uam.es)

Los principales componentes macromoleculares de la MEC son los glicosamínglicos (GAGs); las proteínas (como colágena, elastina, fibronectina o laminina); los proteoglicanos (PG) y las glucoproteínas (Figura 14).

Los PG son proteínas unidas a GAGs de forma covalente. Existen muchos y muy variados en morfología, composición y tamaño, sobre todo dependiendo del tipo de tejido en el que están. Todos tienen en común un centro proteico (proteína rica en serina) que se une a cientos de GAGs ácidos sulfatados. Conviene distinguir a los PGs de las glicoproteínas. Estas últimas son proteínas unidas a pequeños oligosacáridos. Los componentes de la MEC se detallan en la Figura 14.

### 3.2. GLICOSAMINGLICANOS (GAGS)

Los GAGs son polímeros no ramificados de derivados de disacáridos repetidos <sup>(4)</sup> formados por dos azúcares distintos: un ácido urónico o hexuronato (un azúcar oxidado en cuyo carbono 6 ha aparecido un grupo ácido  $-\text{COO}-$ ) y un aminoazúcar o hexosamina (N-acetilglucosamina o N-acetilgalactosamina). La variación configuracional en la unión de los disacáridos y la posición de la sulfatación incrementan la diversidad de las propiedades físicas y químicas.

GAG	Unidad de disacárido	Repeticiones	Grupos Sulfato	PG
Acido hialurónico	Acido glucurónico + Nacetilglucosamina	>20000	No	No
Condroitín sulfato	Acido glucurónico + Nacetilgalactosamina	250	Sí	Sí
Dermatán sulfato	Acido idurónico + Nacetilgalactosamina	250	Sí	Sí
Queratán sulfato	Galactosa + Nacetilglucosamina	15-40	Sí	Sí
Heparán sulfato	Acido glucurónico + Nmetilglucosamina	15-30	Sí	Sí

**Tabla 8:** Glicosamínglicos. GAG Glicosamínglico, PG proteoglicano,

Puede decirse que existen dos grupos de GAGs: ácido hialurónico y el resto. El ácido hialurónico (AH) tiene características propias que lo diferencian de los demás: (1) es sintetizado extracelularmente por enzimas localizados en la superficie celular (en vez de secretarse por el Golgi); (2) es mucho más grande; (3) no está sulfatado y (4) no

forma parte de los proteoglicanos (Figura 13, Tabla 8). Los otros GAGs son condroitín sulfato (CS), heparán sulfato (HS), dermatán sulfato (DS) y queratán sulfato (KS).

Los GAGs son ácidos (cargados negativamente), y por tanto con capacidad de atraer iones, especialmente Sodio ( $\text{Na}^+$ ). El Sodio atrae osmóticamente al agua, causando que la molécula se hinche en un gel. De ésta manera, los GAGs, que sólo son el 10% de la masa de la MEC, logran ocupar el 90% de su volumen.

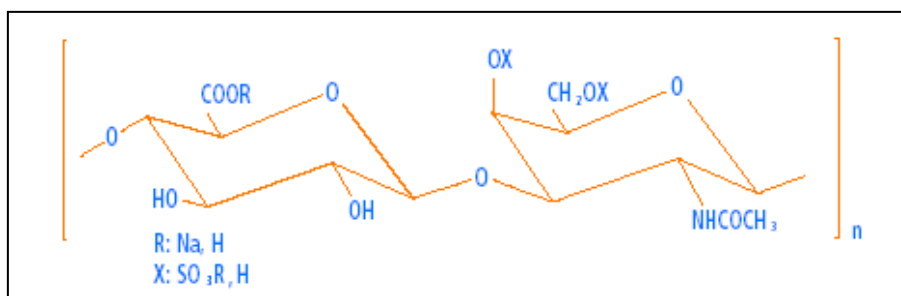
Las funciones de los GAGs son múltiples y de gran importancia: (1) dan consistencia a la MEC; (2) proporcionan acolchamiento y lubricación al cartílago y la dermis; (3) por su alto contenido en agua facilitan la difusión de nutrientes y de factores de crecimiento u hormonas; (4) son reservorio de cationes y de moléculas señalizadoras, y (5) gracias a su capacidad para unirse específicamente a un gran número de proteínas, están implicados directamente en procesos como la señalización, adhesión y migración celular <sup>(113)</sup>. Los GAGs modulan esas proteínas en lo referente a su localización, estabilización y activación. En resumen, los GAGs almacenan y activan mediadores y factores de crecimiento y al hacerlo controlan la proliferación celular y regulan la síntesis y remodelación de la propia MEC.

Se han usado diferentes métodos bioquímicos e inmunohistoquímicos para estudiar la localización de GAGs en los tejidos. En la piel encontramos fundamentalmente en la epidermis KS; en las membranas basales HS y CS; en la dermis papilar CS y DS y en la dermis reticular DS <sup>(123)</sup>. El envejecimiento provoca la pérdida de CS en todos los estratos. En la psoriasis se ha descrito que el CS abandona su lugar normal en la unión dermoepidérmica y aparece diseminado por la dermis reticular <sup>(108)</sup>, y también se produce pérdida de HS de la zona de la membrana basal <sup>(107)</sup>.

### 3.3. CONDROITÍN SULFATO

El condroitín sulfato (CS) es un GAG que es abundante principalmente en el cartílago, la piel, los vasos sanguíneos, los ligamentos y los tendones, confiriendo resistencia mecánica y elasticidad <sup>(45)</sup>. El monómero de condroitín sulfato es un compuesto disacárido de N-acetilgalactosamina y N-ácido-glucurónico. El grupo sulfato

se fija en la galactosamina, en posición 4 y 6, explicando la existencia de 2 isómeros de condroitín sulfato (figura 15)



**Figura 15:** Estructura química del condroitín sulfato. Fuente Bioibérica Farma

El CS forma parte sobre todo de 2 PGs, que son el Aggrecan (presente sobre todo en el cartílago), y Versican (que es muy frecuente en la piel).

Además de ser un componente normal de los tejidos, el CS es utilizado terapéuticamente. Una de sus presentaciones farmacéuticas es el Condrosan<sup>®</sup> (Bioibérica Farma S.A. Barcelona), cuya ficha técnica se incluye en el Anexo 8. El Condrosan<sup>®</sup> es una mezcla de isómeros de condroitín sulfato 4 & 6, con un peso molecular variable que oscila entre 14.000 y 18.000 Daltons. Condrosan<sup>®</sup> es un fármaco indicado en el tratamiento sintomático de la artrosis, disponible en cápsulas de 400 mg para administración oral. Según la clasificación terapéutica de la Organización Mundial de la Salud, el CS pertenece al grupo M01AX (Otros antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos). En concreto se encuentra clasificado con el código M01AX 25.

Los efectos secundarios de Condrosan<sup>®</sup> son muy raros: náuseas y/o alteraciones gastrointestinales ( $>1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), reacciones alérgicas ( $<1/10.000$ ) o edema en pacientes con insuficiencia cardíaca ( $<1/10.000$ ).

Las bases fisiopatológicas de la actividad terapéutica del condroitín sulfato en pacientes artrósicos son <sup>(82)</sup>:

- 1) Estimulación de la síntesis de PGs y AH endógenos.
- 2) Disminución de la actividad catabólica de los condrocitos al inhibir enzimas proteolíticas (colagenasa, elastasa, proteoglicanasa, fosfolipasa-A N-acetilglucosaminidasa, etc).



- 3) Inhibición de la formación de otras sustancias que dañan el cartílago como el óxido nítrico <sup>(74)</sup>.
- 4) Actividad antiinflamatoria de los componentes celulares de la inflamación. Son numerosos los trabajos que describen que el CS disminuye la IL-1 $\beta$ , que es la citoquina principal de la fisiopatología artrósica <sup>(82, 101, 114)</sup>. Conviene recordar que ésta es la misma vía inflamatoria de la psoriasis.

Los ensayos clínicos con CS en pacientes artrósicos demuestran que produce una disminución o desaparición de los síntomas principales de la enfermedad artrósica (dolor y la impotencia funcional), mejorando el movimiento de las articulaciones afectadas <sup>(13, 34, 68, 79, 83, 104, 114, 115, 119)</sup>. Estas reducciones se plasman en mejoría de los índices Huskisson y Lequesne. El CS presenta un efecto terapéutico remanente que perdura durante 2 ó 3 meses después de la supresión del tratamiento.

Además de la eficacia, estos ensayos han demostrado también la seguridad del condroitín sulfato en pacientes afectados de artrosis de rodilla y dedos. El condroitín sulfato se halla clasificado por la EULAR en la categoría IA correspondiente a la máxima evidencia científica y en la categoría A que supone el máximo grado de recomendación <sup>(52)</sup>.



## **JUSTIFICACIÓN DE LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **1. ANTECEDENTES DEL TRATAMIENTO CON GLICOSAMINGLICANOS EN LA PSORIASIS**

Recientemente nuestro grupo de investigación describió los hallazgos de 3 pacientes afectos de gonartrosis y psoriasis que fueron tratados con Condrosan<sup>®</sup> a una dosis 800 mg/día <sup>(120)</sup> durante dos meses. Posteriormente, esta serie inicial se amplió a 11 pacientes <sup>(121)</sup>. Estos trabajos se iniciaron tras informar previamente algunos pacientes de la mejoría sintomática e inesperada de su psoriasis cuando tomaban Condrosan<sup>®</sup>. Todos los pacientes tenían antecedentes de psoriasis en placas de larga evolución, sin mejoría significativa pese al uso de fototerapia y/o terapia tópica o tratamientos sistémicos múltiples. Diez de los once pacientes presentaron mejoría clínica, muy evidente en 6 de ellos, con incremento de la hidratación y disminución de la descamación y del enrojecimiento. La valoración subjetiva de los pacientes fue muy satisfactoria. Los resultados a nivel histopatológico mostraron una mejora de la mayor parte de los parámetros analizados. A este respecto, se objetivó una disminución de los espesores epidérmicos máximo, basal-granulosa y córneo del 29, 31 y 15 %, y también una reducción en el índice de proliferación celular de los queratinocitos del 26%. El grado de actividad de la psoriasis disminuyó en 7 pacientes y la paraqueratosis desaparecía en la mayoría de los casos. Todos los parámetros a excepción del espesor córneo alcanzaron significación estadística.

Anteriormente a éstos trabajos no se había descrito posible efecto terapéutico del condroitín sulfato en psoriasis o en otras enfermedades cutáneas, aunque sí se había sugerido la posibilidad de tratar la psoriasis con ácido hialurónico o con glucosamina <sup>(76)</sup>. Algunos investigadores rusos realizaron trabajos de tratamiento con heparina (similar al heparán sulfato) <sup>(22)</sup>, sin haber sido contrastados más adelante.

## **2. JUSTIFICACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO DEL TRATAMIENTO CON CONDROSAN® EN PACIENTES CON PSORIASIS Y GONARTROSIS.**

1. Los prometedores resultados clínicos y patológicos obtenidos preliminarmente de nuestro grupo de investigación, y la necesidad de la confirmación en un trabajo con mayor consistencia estadística (ensayo clínico, multicéntrico, randomizado, doble ciego con grupo placebo).
2. Ausencia de otros trabajos previos sobre el tratamiento del condroitín sulfato (CS) en la psoriasis.
3. La naturaleza de la psoriasis, una enfermedad crónica, que responde de manera desigual en cada paciente a las opciones terapéuticas que existen, así como el bajo grado de satisfacción de los pacientes con dichas opciones.
4. Antecedentes de importantes de avances en el desarrollo de la farmacoterapia para la psoriasis debidos a observaciones inesperadas en uno o pocos pacientes, como en el caso de metotrexato, ciclosporina, análogos de la vitamina A o inhibidores del TNF  $\alpha$  <sup>(37, 88, 121)</sup>.
5. Abundantes efectos secundarios y/o elevado precio de algunas opciones de tratamiento en la psoriasis.

6. La concomitancia de psoriasis y gonartrosis en los pacientes. Por sí sólo, la artrosis justifica el tratamiento con CS, que ha demostrado su eficacia y seguridad. En este sentido este fármaco no necesitaría obtener en la psoriasis resultados tan espectaculares como otros tratamientos exclusivos para ese fin.
7. La elevada prevalencia de ambas patologías.
8. El hecho de que los antiinflamatorios, que se usan en el tratamiento de la artrosis, pueden desencadenar por si mismos brotes psoriásicos.
9. La ausencia de efectos secundarios importantes del CS a la dosis empleada en este ensayo.
10. Plausibilidad fisiopatológica. Al menos en parte, hay mecanismos etiopatogénicos inflamatorios comunes en la psoriasis y la artrosis, y también existe demostración científica de que el CS actúa disminuyendo citoquinas pro-inflamatorias a ese nivel.
11. El interés, la financiación y el soporte humano y técnico por parte de BIOIBERICA S.A.

### **3. HIPOTESIS PRINCIPAL DE TRABAJO**

Comparado con grupo placebo, la administración diaria oral de 800 mg de Condrosan® en pacientes afectados por gonartrosis y psoriasis no sólo mejora la sintomatología artrósica, sino que también puede contribuir a la mejoría de los parámetros anatomopatológicos de la psoriasis concomitante.

#### **4. OBJETIVOS**

1. Evaluación anatomopatológica de la eficacia de Condrosan<sup>®</sup> comparado con placebo en el tratamiento de pacientes afectados de artrosis de rodilla y psoriasis en placas.
2. Observar si los hallazgos anatomopatológicos de nuestro estudio tenían discrepancias marcadas o eran similares a los criterios clínicos en la evaluación de la psoriasis.
3. Comprobar si las variables anatomopatológica se ajustan a otros valores publicados anteriormente y cuáles de ellas han resultado más discriminatorias.



## **MATERIAL Y MÉTODO**



## 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

### 1.1. TIPO DE ENSAYO Y GENERALIDADES

El presente estudio se incluyó en un ensayo clínico en fase IV/IV (Post-comercialización del fármaco). El estudio fue prospectivo, multicéntrico y controlado por grupo placebo, desarrollado para establecer la seguridad, tolerabilidad y eficacia del Condrosan<sup>®</sup> (Bioibérica Farma S.A., Barcelona) en pacientes afectados de gonartrosis y psoriasis en placas. Los pacientes recibieron 800 miligramos diarios de Condrosan<sup>®</sup> o placebo durante tres meses. El estudio se realizó entre octubre de 2004 y julio de 2007 en el Hospital del Mar y el Instituto Poal de Barcelona. Los Comités Éticos de Investigación Clínica de ambos hospitales aprobaron el protocolo del ensayo, que se desarrolló según principios y recomendaciones de la Declaración de Helsinki. Dentro del estudio se realizaron biopsias cutáneas, que fueron remitidas y estudiadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Guadalajara (España).

El nombre completo del ensayo fue “Ensayo clínico en fase IV para evaluar la eficacia y seguridad del condroitín sulfato frente a placebo en pacientes afectados de artrosis de rodilla y psoriasis en placas”.

### 1.2. PROTOCOLO DE ALEATORIZACIÓN

En la visita de inclusión (V0) los pacientes que cumplían los criterios de inclusión (ver apartado 2) fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento; condroitín sulfato (CS) o placebo (PBO) en una proporción 1:1.

A medida que los pacientes acudieron a la consulta para su inclusión en el ensayo clínico, se les asignó de forma consecutiva creciente un “código de randomización” que no podía ser asignado a más de un paciente. Es decir, no se sustituyeron las pérdidas postaleatorización. Se preparó una lista que relacionó el código de randomización con el grupo al que había sido asignado el paciente. El

procedimiento de aleatorización se realizó mediante el módulo PROC PLAN de SAS (versión 9.1.3), en bloques de tamaño múltiplo de 2 y siguiendo un patrón 1:1 mediante una lista de randomización centralizada.

Se guardaron copias selladas aisladas de la lista de aleatorización en Bioiberica S.A., y en el departamento de Biometría responsable de la gestión y análisis de los datos de estudio. Igualmente se prepararon códigos individuales de aleatorización en sobres cerrados que se entregaron a los centros de investigación. Sólo podrían abrirse por personal del estudio si algún hecho obligaba a conocer la medicación del paciente. Los sobres se recogieron al final del ensayo.

Se acondicionó la medicación del estudio de manera que fuera identificada con el código de randomización y contuviera el fármaco asignado a dicho código. El investigador trató a los pacientes con la medicación identificada con el número que les fue asignado en el momento de su inclusión en el ensayo.

### **1. 3. TIPO DE CONTROL Y DISEÑO**

Ensayo clínico a doble ciego, randomizado y controlado, con dos grupos de tratamiento en paralelo: condroitín sulfato (CS) y placebo (PBO).

### **1. 4. TÉCNICAS DE ENMASCARAMIENTO**

Al tratarse de un ensayo a doble ciego, se utilizaron técnicas de enmascaramiento para que ni los pacientes ni el investigador o personal clínico en contacto con los pacientes conocieran el tratamiento. Para conseguir este objetivo tanto Condrosan<sup>®</sup> como el placebo tenían idéntica presentación, tamaño, aspecto y color.

### **1.5. PERIODOS DE SEGUIMIENTO Y LAVADO Y DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

El estudio en su totalidad constó de 5 visitas mensuales del paciente que se detallan en el apartado 3. En la primera visita, la visita de selección o V-1, se revisaron los criterios de selección (apartado 2), teniendo en cuenta sobre todo la medicación

tomada por el paciente, con el objeto de que pudiera existir un periodo de lavado adecuado que evitara posibles interacciones con el fármaco en estudio.

En la visita de inclusión, tras revisar de nuevo los criterios de selección, se asignó a los pacientes un número de aleatorización y se les entregó el tratamiento correspondiente que debían empezar a tomar al día siguiente con el desayuno (la medicación se podía tomar antes, durante o bien después del desayuno). La dosis fue de 800 mg /día (2 cápsulas de 400 mg)

En la visitas de seguimiento y en la visita final se realizó la evaluación de los pacientes según el protocolo que se describirá posteriormente.

Se permitió una variabilidad de  $\pm 5$  días para realizar cada una de las visitas y el plazo máximo entre la visita dermatológica y la reumatológica fue de  $\pm 3$  días, aunque intentando que se realizaran ambas el mismo día.

## **2. SELECCIÓN DE PACIENTES**

### **2. 1. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES**

Se establecieron tres grupos principales de criterios de selección de pacientes basados en:

1. Estado general del paciente
2. La gonartrosis
3. La psoriasis.

Sobre éstos grupos se definieron a su vez los criterios de inclusión en el estudio y los criterios de exclusión del mismo. Todos los pacientes eran pacientes mayores de 40 años con psoriasis en placas y gonartrosis que leyeron, comprendieron y firmaron el correspondiente consentimiento informado. Todos los criterios se resumen en la Tabla 9 y se encuentran ampliados en el Anexo 9.

	GENERALES	ARTROSIS	PSORIASIS
<b>CRITERIOS INCLUSION</b>	<p>Edad &gt; 40</p> <p>Psoriasis + gonartrosis</p> <p>Consentimiento</p>	<p>Gonartrosis primaria.</p> <p>Afectación grado I a III de Kellgren y Lawrence.</p> <p>Dolor en la rodilla durante el último mes.</p> <p>Escala analógica visual de dolor de Huskisson <math>\geq 30</math>.</p>	<p>Psoriasis vulgar cutánea de placas diseminadas persistentes de pequeño y gran tamaño durante el último año.</p> <p>PASI <math>\geq 5</math></p>
<b>CRITERIOS EXCLUSION</b>	<p>Embarazo o lactancia</p> <p>Patologías orgánicas severas</p> <p>Incapacidad para entender el estudio o para dar el consentimiento informado.</p> <p>Anticoagulantes orales.</p> <p>Antecedentes de drogadicción y toxicomanías.</p> <p>Trastorno psiquiátrico activo no controlado.</p> <p>Participar en otro ensayo clínico en los últimos tres meses.</p> <p>Hipersensibilidad al Condrosan</p>	<p>Otra patología inflamatoria articular</p> <p>Fibromialgia.</p> <p>Grado IV de Kellgren y Lawrence.</p> <p>Corticoides intrarticulares en los últimos tres meses; orales en el último mes o tópicos en la última semana.</p> <p>COXTB y AINE vía oral o tópica en la última semana</p> <p>SYSADOA en los últimos tres meses. Acido hialurónico en los últimos 6 meses</p> <p>Artrosis secundaria</p> <p>Dolor más intenso que el habitual en artrosis</p>	<p>Otro tipo de psoriasis</p> <p>Otras patologías cutáneas</p> <p>Enfermedades que impidan la evaluación de la respuesta.</p> <p>Tratamiento tópico durante las últimas dos semanas</p> <p>Tratamiento oral para la psoriasis en el último mes</p> <p>Corticoides de alta potencia en las últimas 4 semanas o de moderada potencia en las últimas 2 semanas.</p> <p>Administración intralesional de corticoides tres meses antes.</p> <p>Fototerapia en el mes anterior al inicio.</p>

**Tabla 9:** Criterios de selección (inclusión y exclusión) de los pacientes en el ensayo clínico. SYSADOA fármacos sintomáticos de acción lenta para la artrosis, AINE antiinflamatorio no esteroideo, COXTB inhibidores de la ciclooxigenasa

## **2. 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

### **2.2. 1 . Diagnóstico de la artrosis de rodilla**

El diagnóstico de la artrosis de rodilla se realizó según los criterios clínicos de la ACR (Colegio Americano de Reumatólogos) descritos en por Altman y colaboradores <sup>(5)</sup>. La artrosis es definida como dolor de rodilla en la mayor parte de los días del último mes acompañado de osteofitos y de una de estas tres condiciones: Edad >50 años , Rigidez < 30 minutos o crepitación.

### **2.2. 2. Diagnóstico de la psoriasis**

El diagnóstico de la psoriasis lo realizaron dermatólogos mediante la exploración clínica de las lesiones y su sintomatología. Se confirmó posteriormente mediante la biopsia en el momento basal del ensayo (V0).

## **2.3 . NÚMERO MÍNIMO DE PACIENTES Y JUSTIFICACIÓN ESTADÍSTICA**

Aunque el presente estudio se encuentra centrado en los parámetros anatomopatológicos de la psoriasis, el número total de sujetos fue establecido por criterios clínicos. En la parte clínica de éste ensayo se manejaron dos variables co-principales. Se describe inicialmente el cálculo muestral para cada una de ellas:

### **Escala Analógica Visual de dolor de Huskisson (EAV).**

Para la predeterminación del tamaño muestral para Escala Analógica Visual de dolor de Huskisson (EAV), se asumió que la desviación estándar estaría alrededor de 39 mm <sup>(84)</sup> del valor basal, y se estableció como efecto relevante una diferencia de 20 mm respecto a placebo. Con un nivel de protección frente al error de tipo 1- $\alpha$  bilateral del 5%, se precisaban 37 pacientes evaluables para un poder estadístico del 80%.

### **Índice de actividad y severidad de la psoriasis (PASI).**

Para la predeterminación del tamaño muestral de la variable PASI, se asumió que la desviación estándar estaría en 7 puntos del valor basal y se estableció como efecto relevante una diferencia de 4 puntos respecto a placebo. Con un nivel de

protección frente al error de tipo 1- $\alpha$  alfa del 5%, se precisaban 50 pacientes evaluables para un poder estadístico del 80%.

## **2.4. CRITERIOS INICIALES DE RETIRADA**

Los pacientes podían finalizar el ensayo clínico antes del tiempo previsto en las siguientes circunstancias:

- Aparición de acontecimientos adversos graves.
- Proceso intercurrente que en opinión del investigador requería la retirada del paciente.
- Desarrollo de uno de los criterios de exclusión o violación del protocolo.
- Deseo del paciente de no continuar en el estudio.

Para evitar pérdidas, los pacientes asignados podían controlar la sintomatología de su artrosis con paracetamol. Para disminuir la sintomatología de la psoriasis se proporcionaron emolientes.

## **2.5. TRATAMIENTO DE LAS PÉRDIDAS POSTRANDOMIZACIÓN**

El análisis estadístico (ver apartado 7) de los resultados obtenidos se realizó mediante análisis por intención de tratar (IDT) o *Intend-To-Treat (ITT)*, que evita el sesgo que se produce al excluir del análisis a los pacientes que han tenido un seguimiento incompleto. Este es el análisis que debe usarse en ensayos clínicos. Las pérdidas en las variables principales fueron tratadas con el método LOCF (*Last Observation Carried Forward*) siempre que tuvieran algún valor posterior al basal.

## **2.6. DURACIÓN DEL PERIODO DE RECLUTAMIENTO.**

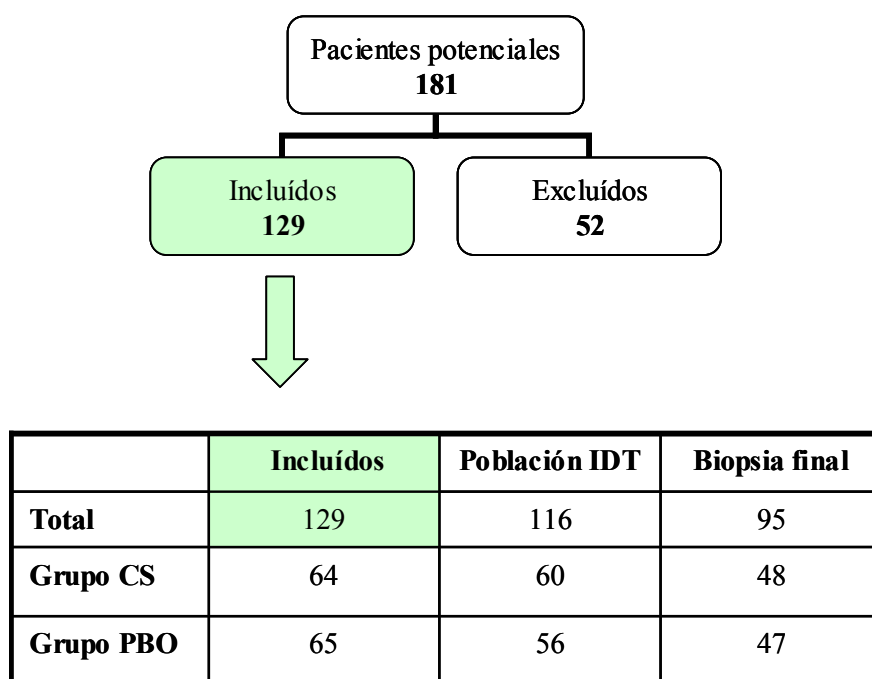
El periodo de reclutamiento fue de 34 meses (desde octubre de 2004 a julio de 2007).



## 2.7. NÚMERO DE PACIENTES PREVISTO Y DEFINITIVO Y DISTRIBUCIÓN DE LOS BRAZOS DEL ENSAYO

Con 50 sujetos por grupo (100 evaluables en total) se hubieran cubierto los requisitos mínimos para las variables del estudio. Se realizó la previsión de incrementar el reclutamiento hasta 126 sujetos para cubrir un 20% de pérdida. Aunque las pérdidas fueran mayores del 20%, no se esperaba que tuviera un impacto en el análisis, dado que la evaluación principal se realizó mediante IDT. El ensayo clínico fue de tipo competitivo, por lo que el número de pacientes reclutado por cada centro no se preestableció, sino que dependió de la capacidad de cada entidad.

El número final de pacientes que se incluyeron en el ensayo fue 129 (64 en el grupo CS y 65 en el grupo PBO). Los participantes potenciales habían sido 181: 20 no cumplieron criterios de elegibilidad en la visita inicial, tres sufrieron un brote psoriásico durante el periodo de lavado y 29 decidieron no participar (Tabla 10)



**Tabla 10:** Distribución general de las poblaciones. CS condroitín sulfato, PBO placebo IDT población con intención de tratamiento.

De los 129 pacientes, uno del grupo PBO no consumió varias dosis y fue excluido del análisis; 12 pacientes (4 de CS y 8 de PBO) fueron excluidos de la

población IDT (la que entra en el análisis estadístico); 9 de esos 12 por carecer de datos de visitas de seguimiento y 3 por dejar de cumplir totalmente criterios de inclusión. La distribución final de población IDT, fue de 116 pacientes (60 del grupo CS y 56 del grupo PBO). Posteriormente otros 7 pacientes quebrantaron el protocolo y 14 no tuvieron biopsia final por distintas causas. En definitiva, 95 pacientes (48 de CS y 47 de PBO), acabaron totalmente el ensayo y tuvieron biopsia al principio y al final del estudio.

### 3. DESARROLLO DEL ESTUDIO

#### 3.1. CRITERIOS DE VALORACIÓN CLÍNICA Y EVALUACIÓN.

En el ensayo clínico se estudiaron diferentes variables de la respuesta al tratamiento tanto en la artrosis como en la psoriasis. La variable principal en la artrosis fue la evaluación de la reducción del dolor con la EAV de dolor de Huskisson. En el caso de la psoriasis, la variable tomada como principal fue el índice PASI. La elección de ambas variables como principales fue necesaria para encontrar poblaciones homogéneas de ambas patologías. El resto de las variables, entre las que está la evaluación anatomopatológica de las biopsias se muestran en la tabla 11.

ARTROSIS	PSORIASIS
1. Índice Algofuncional de Lequesne. 2. Cuestionario de salud SF-36. 3. Evaluación global de la eficacia del fármaco según el paciente y médico. 4. Consumo de medicación de rescate	1. Overall Lesion Severity Scale (OLS). 2. Dynamic Physician's global assessment of improvement (PGA) 3. Dermatology Life Quality Index (DLQI). 4. Eficacia y tolerabilidad global de la terapia por el paciente. 5. EVALUACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LAS BIOPSIAS DE PIEL

**Tabla 11:** Variables de la respuesta al tratamiento

### 3.2. DESARROLLO CRONOLÓGICO DEL ENSAYO

Se programaron 5 visitas de periodicidad mensual durante el transcurso del ensayo clínico. Todas son importantes para la permanencia del paciente en el proyecto y para la adquisición de datos clínicos de seguridad y eficacia del Condrosan®. Sin embargo, en sólo dos visitas (V0 y V3) se realizaron biopsias de las placas de psoriasis. El contenido de las visitas se resume en la Tabla 12 y se encuentra ampliado en el Anexo 10.

V-1	V0	V1	V2	V3
<b>Selección</b>	<b>Inclusión</b>	<b>Seguimiento</b>		<b>Final</b>
Consentimiento informado: Lectura y Firma del investigador y el paciente	Asegurar criterios de inclusión o de exclusión.			
	Exploración física general y acontecimientos adversos	Revisión del diario del paciente		
Valoración de la elegibilidad del paciente	Gonartrosis: valores basales			
	Examen clínico de la psoriasis.: Valores basales de PASI, OLS y DLQI. Fotografía digital.	Revisión del cumplimiento del tratamiento		Los de V1 y V2
	<b>Biopsia de una placa de psoriasis. Valor basal del estudio histopatológico.</b>	Exploración física general y acontecimientos adversos		<b>Biopsia de la placa de psoriasis. Valor final del estudio histopatológico</b>
	Randomización del paciente.	Examen de la gonartrosis		
	Entrega de la medicación: Condrosan o placebo.	Examen de la psoriasis (PASI, OLS, DLQI, PGA, fotografías digitales)		
	Entrega de paracetamol	Entrega de paracetamol, Nuvo dermo y la loción hidratante Eucerin® pH5.		
	Entrega del diario del paciente.			
	Entrega de Eucerin® pH5 loción y jabón Nuvo dermo® para la higiene diaria.			

**Tabla 12:** Procedimientos realizados en cada una de las visitas del ensayo clínico

## **4. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE LAS BIOPSIAS REALIZADAS EN LA VISITA INICIAL Y FINAL**

### **4.1. TOMA DE BIOPSIAS. RECEPCIÓN Y FICHADO DE MUESTRAS**

La técnica de toma de biopsias tanto en la visita V1 como en la V3 fue la de rutina, con la obtención de un cilindro cutáneo de 4 mm de diámetro previa anestesia local con mepivacaína al 1%. Las biopsias se fijaron en formaldehído al 10% (Panreac) y se remitieron en el mismo día al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Guadalajara, permaneciendo en formol unas 24 horas. Los botes con los cilindros cutáneos contenían las iniciales del paciente, un número de tres cifras y el prefijo “PRE” o “POST”, que indicaba si la biopsia se había realizado en la visita inicial (V0) o en la visita final (V3), como por ejemplo *JML 023-PRE*. Las biopsias inicial y final de cada paciente se obtuvieron de la misma placa de psoriasis (o área corporal si la placa había desaparecido), en la zona de la periferia de dicha placa.

Una vez recibidas las biopsias se enviaron por correo electrónico a BIOIBERICA S.A. los protocolos de recepción de esas muestras recibidas, responsabilizándose de tal hecho los facultativos del Servicio de Anatomía Patológica. Junto con el resto de las instituciones implicadas, el Servicio de Anatomía Patológica superó una auditoría rutinaria realizada en enero de 2006, en la que se certificó, entre otras, la idoneidad del mismo para la recepción, procesamiento de muestras y participación en el ensayo.

### **4.2. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO CONVENCIONAL Y ENUMERACIÓN DE LAS VARIABLES.**

Tras la recepción y fichado, las biopsias se tallaron con una cuchilla fina nueva para evitar perder capa córnea. Se procesaron (Procesador Leica TP 1020) y se incluyeron en bloques de parafina por personal técnico cualificado, que también realizó cortes de todos los bloques y tinción con hematoxilina eosina (HE) según técnica habitual. También se realizó en todas ellas técnica de PAS (ácido periódico de Schiff) y diversas técnicas inmunohistoquímicas que se detallarán posteriormente.

Con HE, en cada muestra se valoraron los siguientes hallazgos ya descritos en la introducción para realizar diagnóstico histopatológico de psoriasis y que se suman en la tabla 13. Las claves anatomopatológicas convencionales de psoriasis sirvieron también para estudiar algunas de las variables del estudio.

**Tabla 13:** CLAVES ANATOMOPATOLÓGICAS DE LA PSORIASIS

1. Infiltrado linfocitario perivascular superficial.
2. Capilares tortuosos y dilatados en las papilas dérmicas
3. Hiperplasia epidérmica de patrón psoriasiforme
4. Papilas elongadas con adelgazamiento de la epidermis suprapapilar
5. Aumento del número de mitosis en los queratinocitos
6. Hipogranulosis e hiperqueratosis con paraqueratosis confluyente
7. Exocitosis de neutrófilos.

Las variables fueron de tres tipos: cualitativas, semicuantitativas (ordinales) y cuantitativas. En la valoración de las mismas se usaron criterios simples de observación histopatológica, mediciones morfométricas y mediciones de inmunohistoquímica (IHQ). Las 13 variables se suman en la tabla 14.

VARIABLE	TIPO	OBSERVACION
Espesor máximo de la epidermis	Cuantitativa	HE morfométrica
Espesor capa basal-inicio capa córnea	Cuantitativa	HE morfométrica
Espesor máximo de capa córnea	Cuantitativa	HE morfométrica
Grado de actividad de la psoriasis	Semicuantitativa	HE
Grado de Inflamación	Semicuantitativa	HE
Ortoqueratosis o Paraqueratosis	Cualitativa	HE
Linfocitos CD4	Cuantitativa	IHQ
Linfocitos CD8	Cuantitativa	IHQ
Células NK (CD-57)	Cuantitativa	IHQ
Células de Langerhans (CD-1a)	Cuantitativa	IHQ
Mastocitos (Tryptasa)	Cuantitativa	IHQ
Proliferación epidérmica (ki-67)	Cuantitativa	IHQ
Luces vasculares (CD-34/CD-31)	Cuantitativa	IHQ

**Tabla 14:** Variables anatomopatológicas del trabajo de investigación

Además de todas éstas tinciones, el usó la técnica de PAS sirvió para descartar la presencia de otras posibles enfermedades cutáneas concomitantes, como micosis o dermatitis espongíotica.

Todas éstas variables se midieron en todas las biopsias V0 y V3 de los pacientes que cumplieron el protocolo (para poder establecer posteriormente mediante estadística las diferencias entre la biopsia V3 y la V0) y en todas las biopsias V0 de los pacientes que lo abandonaron. En total se analizaron 224 biopsias (129 pretratamiento y 95 postratamiento).

#### 4.3. MEDICIÓN MORFOMÉTRICA DE LOS ESPESORES EPIDERMICOS

En cada una de la biopsias de cada paciente se realizaron medidas de tres espesores de la capa epidérmica (Figura 16). Todas éstas mediciones se realizaron con un microscopio OLYMPUS BX-40 (Optovar 1) con el objetivo de 20x y ayudándose de un ocular milimetrado. Se observaron todas las áreas de la epidermis de las dos mitades del cilindro cutáneo y se tomó como dato definitivo la cifra más alta expresada en micras ( $\mu\text{m}$ ). Las tres variables estudiadas fueron:

- Espesor máximo de la epidermis ( $E_{\text{max}}$ )
- Espesor máximo desde la capa basal hasta el inicio de capa córnea ( $E_{\text{b-c}}$ )
- Espesor máximo de la capa córnea ( $E_{\text{c}}$ )

Además del espesor máximo, la medición del  $E_{\text{b-c}}$  es fundamental porque podría paliar una eventual pérdida de parte de la capa córnea que ocurriera tras la toma de biopsia, remisión, tallado o procesamiento de las muestras (Figura 17). Esa pérdida podría infravalorar en parte el  $E_{\text{max}}$  y el  $E_{\text{c}}$ . La medición del  $E_{\text{b-c}}$  es la distancia de la mayor cresta epidérmica encontrada desde la parte más inferior de la capa basal hasta la parte más superior de la capa granulosa (o hasta la el punto donde se inicia la capa córnea si existe desaparición de la granulosa).

En las tres mediciones se evitaron zonas de corte tangencial de la biopsia, que hubieran sobrevalorado el dato, y se realizaron en dirección paralela a la cresta (Figura 18). Estas medidas se establecieron de manera análoga a la realizada en los trabajos previos de nuestro grupo <sup>(121)</sup> y otros trabajos de investigación <sup>(6, 116, 122)</sup>.

Debe hacerse constar que en ocasiones el lugar en el que se midió cada uno de los espesores era distinto, porque se buscaba la cifra máxima de cada uno. Por eso en éstos pacientes la cifra de  $E_{\max}$  no corresponde a la suma de  $E_{b-c}$  y  $E_c$ , sino que es una cifra menor que la suma de esos espesores parciales (Figura 16).

#### 4.4. ESTABLECIMIENTO DEL GRADO DE ACTIVIDAD DE LA PSORIASIS

Se estableció tras una observación simple de la biopsia, basándose en la presencia y grado de 5 claves diagnósticas anatomopatológicas de la psoriasis que son:

- Hiperplasia epidérmica
- Paraqueratosis
- Inflamación linfoide dérmica
- Exocitosis neutrofílica
- Tortuosidad de capilares de la dermis papilar

A cada biopsia se le asignó una cifra de valoración “semicuantitativa” en 4 grados, de 0 a 3 según la siguiente escala:

- 0: Ausencia de actividad en la placa
- 1: Actividad ligera
- 2: Actividad moderada
- 3: Actividad intensa

El grado de actividad se realizó de forma similar a las publicaciones anteriores <sup>(121)</sup>. Un ejemplo iconográfico de ésta escala se observa en la Figura 19.

#### 4.5. GRADO DE INFLAMACION

La importancia que se ha dado a la inflamación en la etiopatogenia de la psoriasis nos llevó a independizar esta variable del grado de actividad. De una forma similar a la del grado se realizó una escala semicuantitativa del componente inflamatorio dérmico <sup>(120, 121)</sup>. Se graduó de 0 a 3, correspondiendo el valor 0 a la

ausencia de inflamación; 1 a inflamación ligera; 2 a inflamación moderada y 3 a inflamación intensa (Figura 20).

#### 4.6. PRESENCIA DE PARAQUERATOSIS U ORTOQUERATOSIS

La paraqueratosis se estudió de forma aislada como una variable “cualitativa” distribuída de la siguiente forma:

**SI:** Presencia de marcada paraqueratosis (Figura 5).

**NO:** Ausencia de marcada paraqueratosis: las biopsias en las que la paraqueratosis era mínima o focal fueron encuadradas en ésta categoría (Figura 6).

### 5. ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO.

#### 5.1. TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA Y ANTICUERPOS USADOS

La técnica empleada fue estreptavidina-biotina con fosfatasa alcalina con la pauta que se describe en la Tabla 15.

- 1.- Desparafinar los cortes de 3 micras.
- 2.- Hidratar (lavar en agua corriente).
- 3.- Digestión: Tripsina o pepsina según anticuerpo primario a 37%. (Tripsina al 0,1% en Cl<sub>2</sub>Ca al 0,1%. 15 minutos; Pepsina al 0,4% en ClH al 0,01% 22 minutos.
- 4.- Lavar en agua destilada tibia.
- 5.- Bloqueante "caseína" (30 minutos): Leche en polvo Molico al 5%.; Triton X-100 (SIGMA) al 0,2%.
- 6.- Varios lavados en agua destilada.
- 7.- Lavado en Buffer Tris 3 minutos.
- 8.- Anticuerpo primario específico 30-45 minutos.(en cámara húmeda).
- 9.- Dos o tres lavados en Buffer Tris 6 minutos.
- 10.- Anticuerpo secundario biotinado polivalente 30 minutos.(DAKO,Multilink, Código E.453).
- 11.- Dos o tres lavados en Buffer Tris 6 minutos.
- 12.- Estreptavidina-Biotina, 30 minutos (DAKO)
- 13.- Dos o tres lavados en Buffer Tris, 6 minutos.
- 14.- Revelador (Diaminobenzidina de SIGMA), +/- 10 minutos.
- 15.- Lavar en agua destilada.
- 16.- Contrastar con Hematoxilina acuosa, 1 ó 2 minutos.
- 17.- Montar en medio acuoso (AQUATEX MERCK).

**Tabla 15:** Pauta de realización de la inmunohistoquímica



En este trabajo de investigación se usaron anticuerpos monoclonales de ratón comercializados (Tabla 16). De esta forma, los resultados pueden ser fácilmente homologados y contrastados. En los siguientes apartados se describen las variables que se estudiaron con ellos, detallándose la forma en la que se obtuvo el valor numérico para cada variable.

ANTICUERPO	CASA COMERCIAL	CLONA	DILUCION
CD1a	Immunotech	O10	Prediluido
CD4	Novocastra	-	1/10
CD8	Dako Cytomation	C8/144B	1/50
CD31	Dako Cytomation	JC70A	1/20
CD34	Becton Dickinson	My10	1/30
CD57	Biogen	NK-1	Prediluido
Ki-67	Dako Cytomation	MIB-1	1/50
Triptasa	Dako Cytomation	AA1	1/50

**Tabla 16:** Anticuerpos monoclonales usados en el trabajo de investigación

Estos anticuerpos han sido utilizado previamente en otros trabajos de investigación realizados en condiciones similares al presente estudio<sup>(19)</sup>. En la tabla 17 se incluyen valores aproximativos de algunas variables en piel sana y psoriásica. En casi todas las variables se usó el campo de gran aumento (el objetivo 40x). El microscopio utilizado tenía con el objetivo de 40x un diámetro de campo de 0,55 mm, y por tanto un área de  $0,95\text{mm}^2$ . Así pues, el valor obtenido multiplicado por 1,05 nos daría la cifra de células /  $\text{mm}^2$  del tejido visualizado.

## 5.2. ESTUDIO DE LA SUBPOBLACIÓN LINFOCITARIA T4 (CD4)

**AnticuerpoCD4.** Es un marcador de superficie de los LT *helper* (172). Se valoró mediante un método cuantitativo. Se realizó la medición seleccionando 3 campos representativos del área dermoepidérmica en cada muestra y contando, con el objetivo de 40x (campo de gran aumento), el número de linfocitos marcados en cada uno de los

campos. Se obtuvo la media aritmética de las 3 cifras obtenidas. Sólo se contaron los linfocitos claramente marcados. Este método es análogo al de otros trabajos de investigación de la psoriasis <sup>(19, 116)</sup>.

### 5.3. ESTUDIO DE LA SUBPOBLACIÓN LINFOCITARIA T8 (CD8)

**Anticuerpo CD8.** Es un antígeno de superficie linfocitario expresado por los linfocitos T supresores y citotóxicos. Se realizó una valoración cuantitativa seleccionando 3 campos representativos del área dermoepidérmica en cada muestra y contando, con el objetivo de 40x, el número de linfocitos marcados en cada uno de los campos (Figura 21). Se obtuvo la media aritmética de las 3 cifras obtenidas <sup>(19, 116)</sup>.

### 5.4. ESTUDIO DE LAS CÉLULAS NATURAL KILLER (NK)

**Anticuerpo CD57.** Antígeno de superficie de linfocitos T natural killer. Se realizó una valoración cuantitativa: con el objetivo de 40x se realizó un conteo de todas las células encontradas en una hemisección del cilindro (Figura 22).

### 5.5. ESTUDIO DE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS

**Anticuerpo CD1a.** Es el marcador más específico para las células de Langerhans (CLs) en la epidermis <sup>(57)</sup>. Se realizó una valoración cuantitativa. Se seleccionan 3 campos epidérmicos representativos y con el objetivo de 40x se contaron el número de células marcadas por campo. Se hizo la media aritmética de los 3 valores obtenidos de manera análoga a otras publicaciones <sup>(19, 20, 38, 122)</sup>. Como las CLs tienen prolongaciones citoplasmáticas largas, sólo se contaron aquellas que mostraban claramente su núcleo (Figura 23).

### 5.6. ESTUDIO DE LOS MASTOCITOS

**Anticuerpo Triptasa.** Es una serin-proteasa citoplasmática relativamente específica para los mastocitos (Figura 24). Los anticuerpos han mostrado una sensibilidad del 100% y una elevada especificidad en la detección de mastocitos, siendo significativamente más sensibles que las tinciones de rutina como Giemsa, azul

de toluidina o cloroacetato esterasa <sup>(71)</sup>. Se utilizó un método de valoración cuantitativa: selección de 3 campos representativos (dermis superior) y, a 20 aumentos, se contó el número de células marcadas por campo (Figura 25). El resultado es la media aritmética de los 3 valores obtenidos.

## 5.7. ESTUDIO DE LA ANGIOGÉNESIS (TORTUOSIDAD VASCULAR)

**Anticuerpo CD31.** Es un antígeno conocido también como PECAM-1 (molécula de adhesión endotelial de las plaquetas) que se localiza en las células endoteliales. Dicha molécula parece jugar un papel fundamental en el desarrollo del proceso de angiogénesis. Se expresa en el endotelio de los vasos cutáneos y se considera el marcador mas específico de la misma (Figura 26) <sup>(105)</sup>. Se utilizó para cuantificar el número de capilares por papila dérmica (índice de proliferación vascular) mediante un método cuantitativo: Se seleccionaron 3 papilas representativas y se contó el número de luces vasculares por papila, haciendo la media aritmética de las 3 cifras obtenidas.

**Anticuerpo CD34.** Es una glicoproteína de transmembrana de 110 kD conocida también como antígeno de las células humanas progenitoras (HPCA-1). Los anticuerpos dirigidos frente a ella marcan células endoteliales pero también los dendrocitos dérmicos <sup>(105)</sup>. Se utilizó para valorar la proliferación vascular como control de CD31. La valoración cualitativa fue:

Control(+): Número similar al obtenido con CD31.

Control (-): No coincide con CD31.

## 5.8. ESTUDIO DE LA PROLIFERACION EPIDERMICA

**Anticuerpo Ki-67.** Es una proteína de 300 kD presente en el núcleo de las células que se han iniciado el proceso de mitosis. Se considera un marcador de proliferación celular <sup>(106)</sup>. Se utilizó para valorar el número de queratinocitos que estaban en fase S del ciclo celular en la epidermis. Se realizó una valoración

cuantitativa determinando el número células positivas en un campo de gran aumento de 40 aumentos (Figura 27), de manera similar a otros trabajos publicados <sup>(63, 122)</sup>.

		<b>Placa</b>	<b>Piel sana</b>	<b>Control</b>
<b>CD4</b>	<b>Media</b>	<b>94,07</b>	<b>25,47</b>	<b>9,8</b>
40x	DS	32,62	9,57	5,8
	Rango	(48-173)	(10-38)	(14-16)
<b>CD8</b>	<b>Media</b>	<b>29,4</b>	<b>8,07</b>	<b>3,2</b>
40x	DS	15,05	4,38	1,79
	Rango	(9-48)	(3-20)	(2-6)
<b>CD1a</b>	<b>Media</b>	<b>12,27</b>	<b>11,67</b>	<b>3,4</b>
40x	DS	7,21	5,38	2,51
	Rango	( 5-33 )	( 5 - 24 )	(1-7)
<b>Triptasa</b>	<b>Media</b>	<b>23,67</b>	<b>17,87</b>	<b>7,8</b>
40x	DS	10,03	11,54	0,5
	Rango	( 13 - 45 )	( 5 - 52 )	( 5 - 13 )
<b>CD-31</b>	<b>Media</b>	<b>7</b>	<b>2,4</b>	<b>1,2</b>
40x	DS	1,96	0,99	0,45
	Rango	( 3-11 )	( 1 - 4 )	( 1 - 2 )

Tabla 17: Valores obtenidos de parámetros IHQ en estudios previos <sup>(19)</sup> en las placas de psoriasis activa, piel sana de enfermos psoriásicos y controles sanos

## 6. REMISIÓN DE RESULTADOS

Los resultados de todas las variables descritas en los apartados anteriores fueron remitidas a BIOIBERICA S.A. mediante correo electrónico en un formulario designado como “Boletín de Análisis” de biopsia (Anexo 11), donde constaban los datos de registro y los valores y unidades de las variables.

## 7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### 7.1. MUESTRA DEL ESTUDIO ESTADÍSTICO

El cálculo del tamaño muestral ha sido descrito en el apartado 2.3., y el número final de los mismos en el apartado 2.7. El análisis de eficacia (variables primarias) y el análisis descriptivo de todas las variables de la población basal fue realizado sobre la población “Intención de tratar” (ITD), definiendo ésta como los pacientes randomizados que, cumpliendo los criterios de elegibilidad, habían recibido el

tratamiento, tenían datos de valores basales y al menos una visita de seguimiento. Las variables primarias también se analizaron en la población “por-protocolo” (PP), que es la IDT exceptuando los pacientes que presentaron desviaciones principales del protocolo (ver apartado 2.7.).

Las variables histopatológicas de nuestro estudio se analizaron en el momento basal con la población IDT (60 CS y 56 PBO). En el momento final y al establecer las diferencias se estudió la población PP con biopsia inicial y final (46 CS y 47 PBO). En el Anexo 12 se incluyen todos los pacientes estudiados (su código de randomización, iniciales, fecha de incorporación al estudio, grupo, IDT y PP).

Se establecieron rangos aproximados de normalidad (dentro siempre de la enfermedad psoriásica) para cada variable continua. Los rangos de las variables anatomopatológicas se describen en la Tabla 18.

Parámetro	Rangos de Normalidad	Unidades
Espesor máximo de la epidermis	280-1100	Micras
Espesor máximo basal - córnea	250-800	Micras
Espesor máximo capa córnea	20-300	Micras
LINFOCITOS CD4	0-200	
PROLIFERACION (Ki-67)	0-300	
LINFOCITOS CD8	0-200	
C. LANGERHANS (CD1a)	0-40	
CELULAS NK (CD57)	0-75	
VASOS (CD31)	1-30	
MASTOCITOS (Tryptasa)	0-100	

**Tabla 18:** Rangos de normalidad definidos previamente a la realización del trabajo para el estudio estadístico

## 7.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En el informe estadístico se detallaron los siguientes índices descriptivos dependiendo de la naturaleza de la variable:

**Variables continuas:** media, intervalo de Confianza (IC) al 95%, desviación estándar (DS), valores mínimo, percentil 25 (p25), mediana, p75, máximo, número de pacientes (N) y pérdidas (todo ello por grupo y globalmente).

**Variable categórica:** Porcentaje de cada categoría respecto al total de la columna, N de cada categoría (por grupo y globalmente).

**Variables ordinales** (semicuantitativas): Se describieron dos tablas; una con los parámetros descriptivos de las variables continuas y otra con los de las variables categóricas.

Todos estos valores descriptivos se detallaron en:

- Población inicial (IDT)
- Población final
- Diferencias absoluta y relativa

Además, para una mejor comprensión del estudio, las diferencias relativas de cada variable cuantitativa sirvieron para agrupar arbitrariamente a los pacientes en 7 grupos. Estos grupos eran empeoramiento (valores positivos) o mejoría (negativos) de  $> 50\%$ ,  $>25$  a  $\leq 50\%$  y  $>1$  a  $\leq 25\%$ . El último grupo era ausencia de mejoría o empeoramiento ( $\geq -1$  a  $\leq 1$ ).

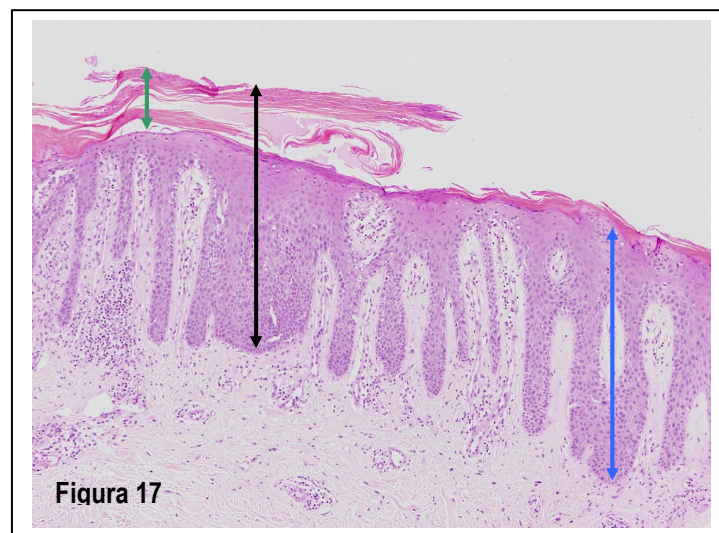
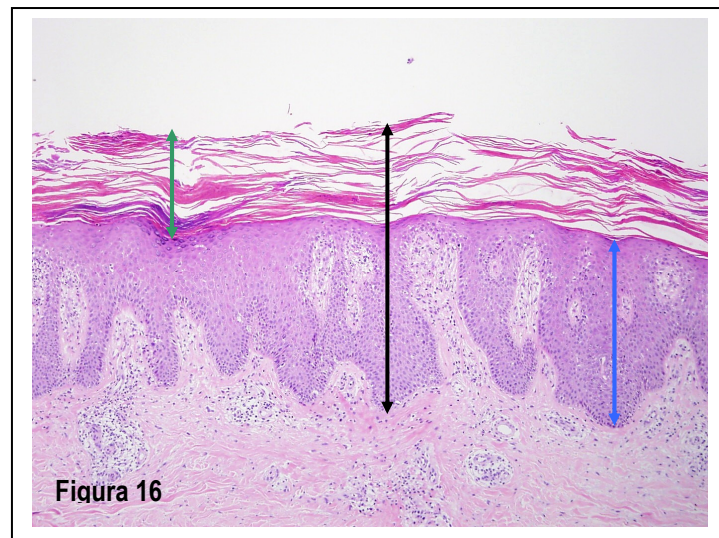
### 7.3. ANÁLISIS INFERENCIAL

Se aplicó la prueba de hipótesis adecuada según la naturaleza de la variable. Las variables continuas fueron analizadas con la t de Student; las variables ordinales con la U de Mann Whitney y la variable categórica con el test exacto de Fisher.

El nivel de significación en todas las pruebas fue el convencional ( $p \leq 0,05$  bilateral). Dado que el resultado del estudio se apoyaba en la demostración de eficacia de dos variables simultáneamente, no procedía realizar ningún ajuste por multiplicidad.

El análisis de la eficacia de las variables principales entre los grupos CS y PBO se estableció mediante el análisis de la Covarianza (ANCOVA), con el valor basal como covariable. Se realizaron otros análisis secundarios de eficacia con la variable PASI-50-75-90.

Se realizó también análisis de seguridad con todos los pacientes aleatorizados y tratados al menos con una dosis. La frecuencia de aparición de acontecimientos adversos se comparó con la prueba de Fisher.



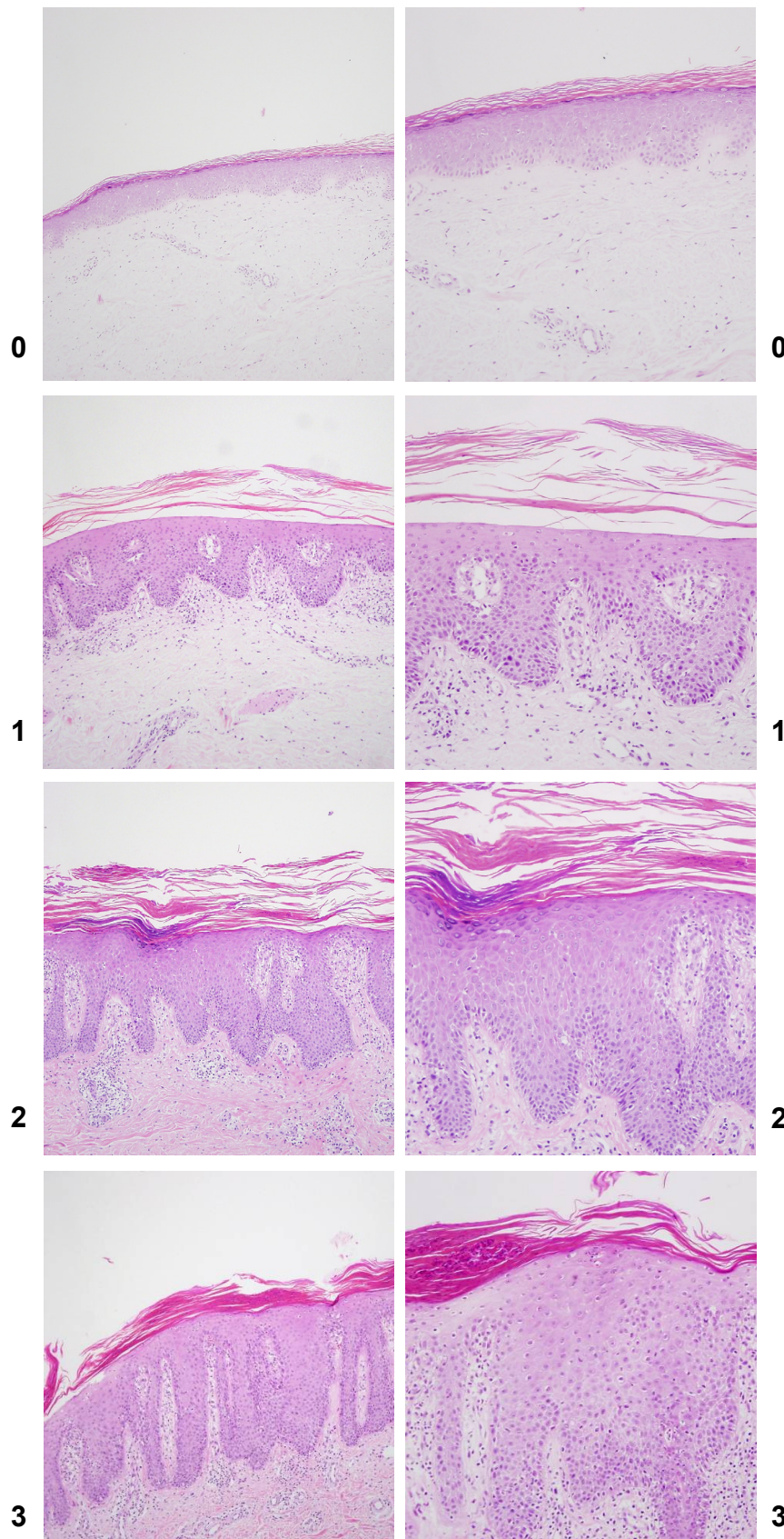
**Figura 16:** Medición de los 3 espesores epidérmicos: Espesor máximo (flecha negra), Espesor basal-inicio de capa córnea (flecha azul) y Espesor de capa córnea (flecha verde). De cada variable se tomó la máxima medida. Las tres medidas no tienen que coincidir necesariamente en la misma zona de la epidermis.

**Figura 17:** En éste caso concreto el desprendimiento parcial de la capa córnea da una cifra de  $E_{\max}$  similar al  $E_{b-c}$ , y una suma de  $E_{b-c}$  y  $E_c$  muy superior al  $E_{\max}$ .

**Figura 18:** La medición de los espesores se hizo con una línea paralela a la dirección de las crestas epidérmicas.

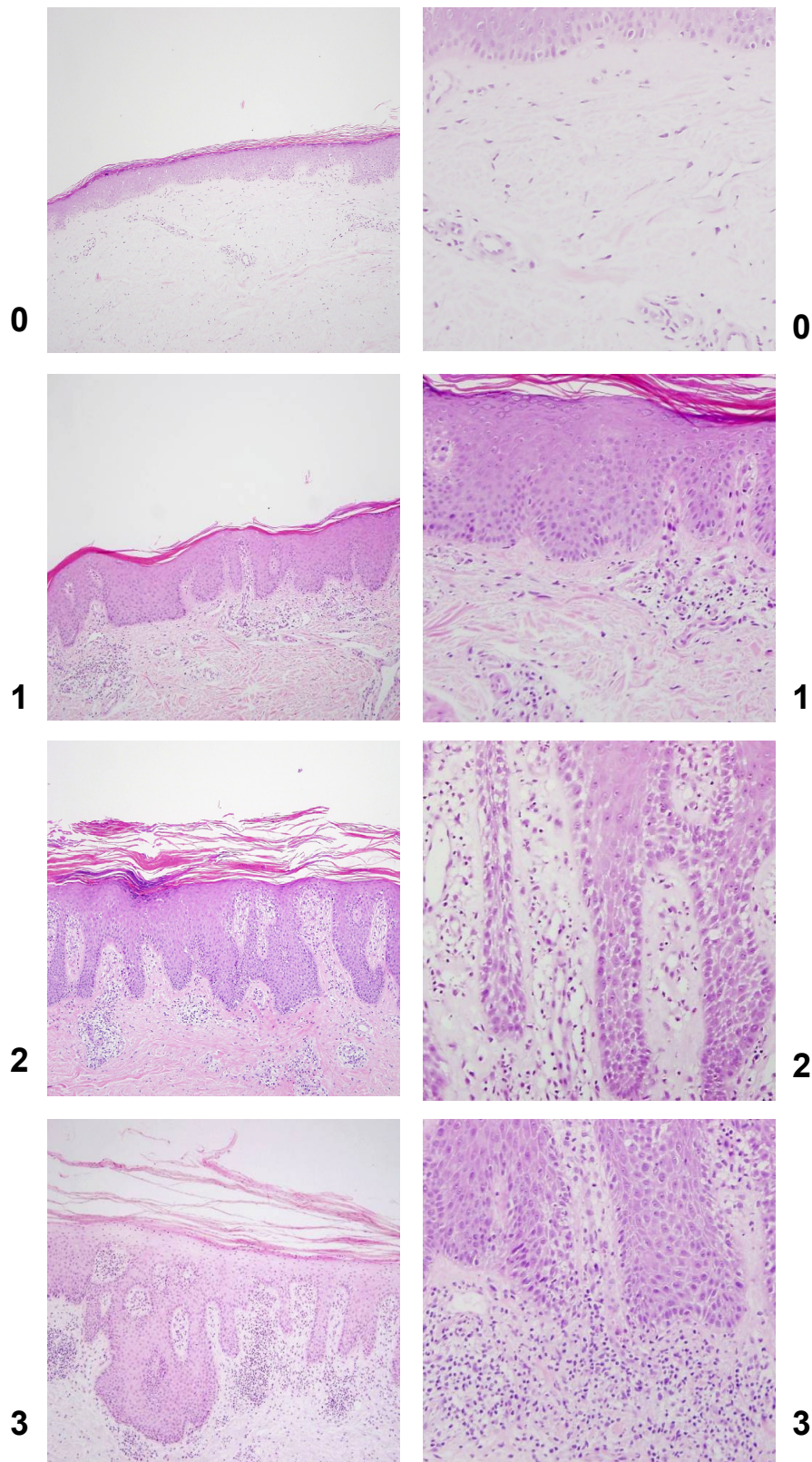






**Figura 19:** GRADO de ACTIVIDAD. Valoración semicuantitativa de 0 a 3. Las imágenes de la columna izquierda (10x) y derecha (20x) están realizadas a igual aumento.

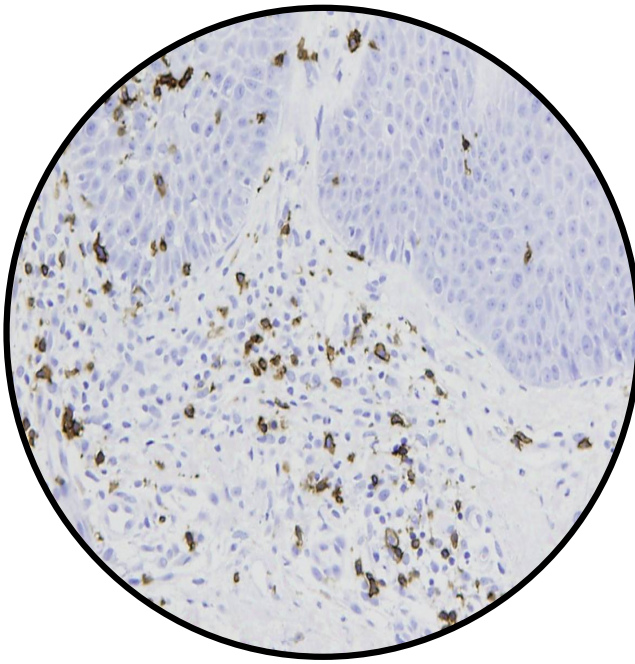




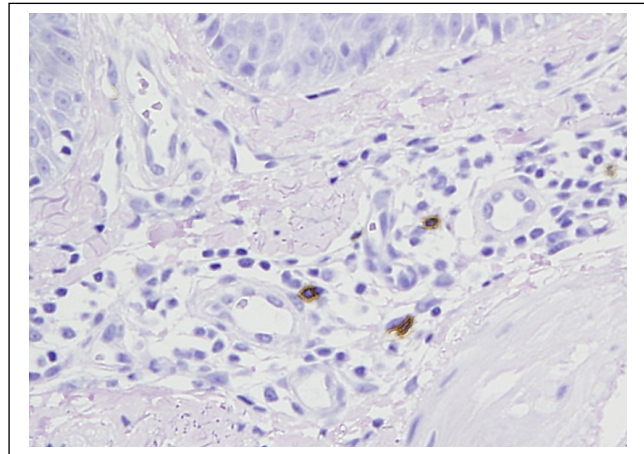
**Figura 20:** GRADO de INFLAMACION. Variación semicuantitativa de 0 a 3. Todas las imágenes de la columna izquierda (10x) o derecha (20x) están realizadas al mismo aumento



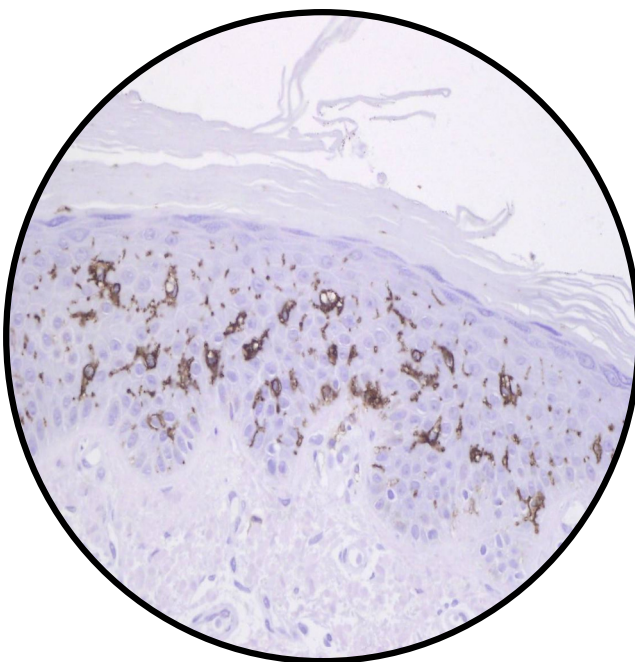




**Figura 21.** Medición de linfocitos CD8 en un campo de gran aumento

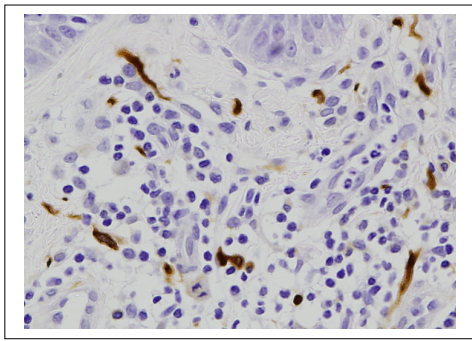


**Figura 22.** Linfocitos Natural Killer (NK)

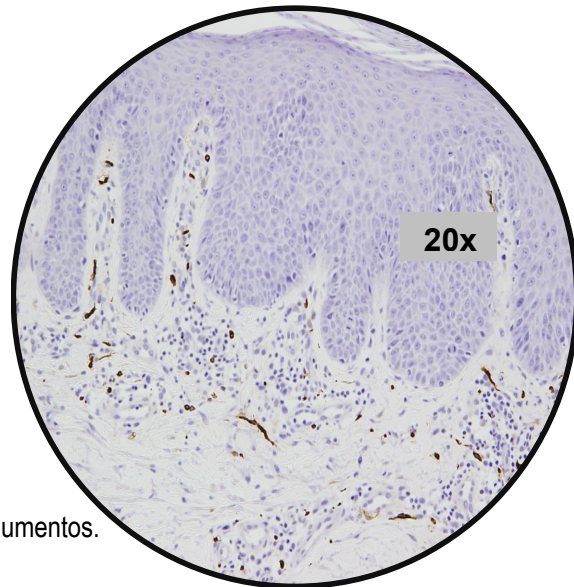


**Figura 23.** Medición de células de Langerhans en un campo de gran aumento

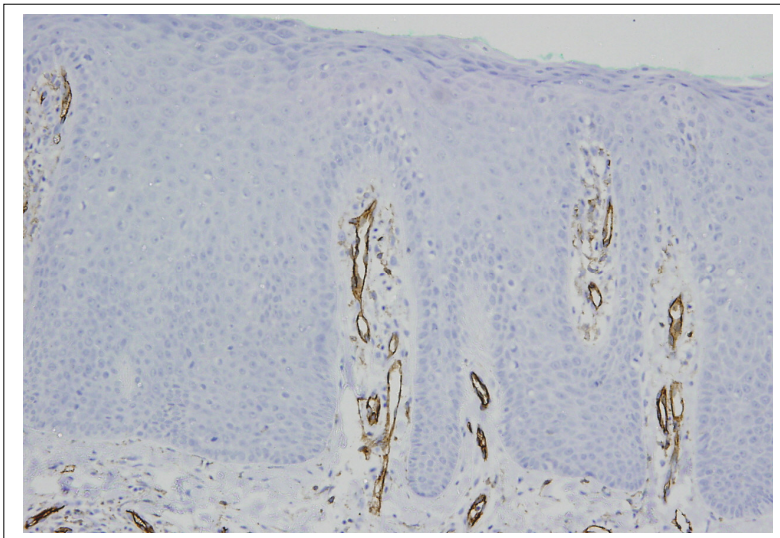




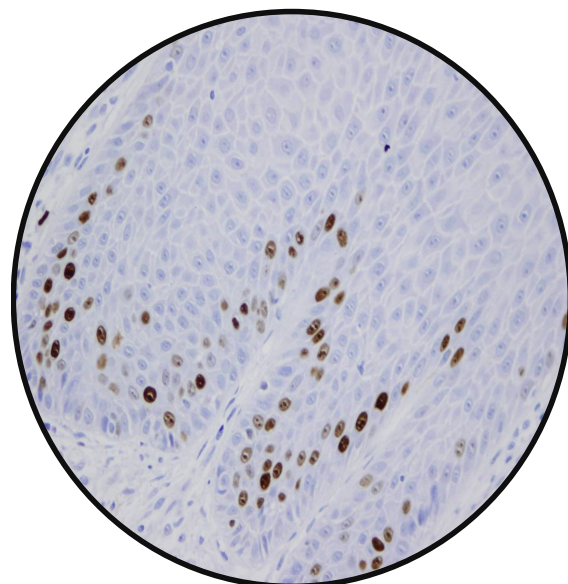
**Figura 24:** Inmunohistoquímica (IHQ) Triptasa, que marca los Mastocitos.



**Figura 25:** Mastocitos en un campo de 20 aumentos.



**Figura 26:** IHQ CD-31, que marca los endotelios de la vascularización de la papila dérmica.



**Figura 27:** IHQ Ki-67. Medición del índice de proliferación epidérmica (40x).





## **RESULTADOS**



## 1. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA

La Tabla 19 muestra las características generales de los pacientes incluidos en el estudio

Datos	Pacientes totales	CS n = 60	PBO n = 56	Valor <i>P</i>
Sexo, hombre / mujer	55/61	31/29	24/32	0.359
Age, years, media $\pm$ DS	59.8 $\pm$ 10.8	58.6 $\pm$ 11.4	61.0 $\pm$ 10.4	0.226
Peso, kg, media $\pm$ DS	79.5 $\pm$ 16.7	80.3 $\pm$ 16.9	78.7 $\pm$ 16.7	0.616
Historia Familiar de Psoriasis	25 (21.5)	18 (30)	7 (12.5)	
Artrosis Kellgren–Lawrence grado I	8 (6.9)	4 (6.7)	4 (7.1)	
Artrosis Kellgren–Lawrence grado II	87 (75.0)	47 (78.3)	40 (75.0)	
Artrosis Kellgren–Lawrence grado III	21 (18.1)	9 (15.0)	12 (21.4)	
EAV, media $\pm$ DS	57.8 $\pm$ 16.0	58.1 $\pm$ 16.7	56.8 $\pm$ 16.0	0.501
Indice Lequesne media $\pm$ DS	9.5 $\pm$ 3.5	9.0 $\pm$ 6.5	9.9 $\pm$ 3.5	0.165
PASI, media $\pm$ DS	12.9 $\pm$ 5.6	12.8 $\pm$ 5.6	12.9 $\pm$ 5.7	0.892
OLS, media $\pm$ DS	2.7 $\pm$ 0.6	2.7 $\pm$ 0.6	2.6 $\pm$ 0.7	0.531
DLQI, media $\pm$ DS	5.3 $\pm$ 4.6	5.4 $\pm$ 5.0	5.1 $\pm$ 4.1	0.704

**Tabla 19:** Distribución de los grupos condroitín sulfato (CS) y placebo (PBO) de la población IDT por sexo, edad, peso y criterios de psoriasis. DS desviación estándar, EAV escala analógica visual, PASI índice de actividad y severidad de la psoriasis, OLS escala general de lesión de la psoriasis, DLQI índice de calidad de vida dermatológico. Las celdas sin media y DS expresan número de pacientes y porcentaje entre paréntesis

Las poblaciones de los dos grupos fueron bastante homogéneas. El grupo PBO presentó un ligero predominio de mujeres, aunque sin diferencias estadísticas. La edad, los criterios de artrosis y el peso fueron también muy parecidos. Hubo un importante número de pacientes obesos. En cuanto a la psoriasis, ambos grupos (CS y PBO) son prácticamente idénticos, con valoración clínica muy similar de los índices PASI, OLS y DLQI, difiriendo ligeramente en el porcentaje de antecedentes familiares de psoriasis (30% en el grupo CS frente a 12% en el PBO).

## 2. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

El estudio histológico se realizó sobre 224 biopsias (las 116 iniciales y las 95 finales mencionadas anteriormente y otras 13 excluidas de la población IDT). La localizaciones más frecuentes fueron el codo y la pierna (Tabla 20).

Localización Biopsia		CS (%)	PBO (%)
EXTREMIDAD SUPERIOR	Antebrazo	5	14
	Codo	25	27
	Brazo	10	9
EXTREMIDAD INFERIOR	Pie	-	2
	Pierna	27	12,5
	Rodilla	5	12,5
	Muslo	11	9
TRONCO	-	17	14

**Tabla 20:** Localización de las biopsias realizadas (%) en el momento basal

En cada una de las biopsias se estudiaron 13 variables anatomopatológicas complejas, muchas de ellas con mediciones múltiples. En una biopsia no pudo calcularse el  $E_{\max}$  y  $E_c$  al no existir capa córnea. Dos técnicas de IHQ de Ki-67 y una de CD1a no fueron satisfactorias pese a ser repetidas varias veces.

En total, sobre éstas biopsias se realizaron más de 6300 mediciones, conteos u observaciones que se tradujeron en los 2739 valores que se remitieron al centro de datos del

ensayo clínico. Las mediciones obtenidas se adjuntan en los Anexos 13 y 14.

En los siguientes apartados se describirán por separado los datos más relevantes de los resultados del análisis estadístico de las variables del estudio. Se incluyen (1) valores descriptivos y estadística inferencial de las poblaciones inicial y final (ver Material y Método); (2) diferencias obtenidas en las variables antes y después del tratamiento; y (3) grupos de pacientes que mejoran, empeoran o quedan estables (menos de un 1% de variación). Las diferencias negativas implican mejoría, ya que todas las variables estudiadas se encuentran más aumentadas en la psoriasis que en la piel normal.

En las diferencias de las variables cuantitativas, tanto en el grupo placebo como en el grupo condroitín sulfato, la mayor parte de los valores fueron de disminución de las cifras. Las variables ordinales y la categórica presentaron una tendencia a la estabilidad, aunque cuando hubo variación ésta fue en muchas más ocasiones en el sentido de disminución del grado (Tabla 21). En el apartado 11 se incluye un cuadro resumen de los resultados de las variables (Tabla 28).

% de pacientes	Disminución		Estabilidad		Aumento	
<i>Variables</i>	PBO	CS	PBO	CS	PBO	CS
Cuantitativas	61	58	4	5	35	37
Ordinales	31,5	34	54	53,5	14,5	12,5

**Tabla 21:** Diferencias entre pre y postratamiento. Porcentaje general de pacientes cuyos valores disminuyen, aumentan o quedan estables en las variables ordinales y cuantitativas.

### 3. RESULTADOS DE LA MEDICIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LOS ESPESORES EPIDÉRMICOS ( $E_{\max}$ , $E_{b-c}$ y $E_c$ )

El análisis estadístico descriptivo mostró que, aunque a nivel basal (pretratamiento o V0), el grupo placebo presentaba unos espesores epidérmicos algo mayores, las poblaciones CS y PBO podían ser analizadas porque esas diferencias no eran estadísticamente significativas. Al final del estudio, las medias que se observaron en los tres espesores epidérmicos disminuyeron en el grupo CS un 18, 19 y 25%, y en el PBO 17, 13 y 35% (Tabla 22), no existiendo al final del estudio diferencias significativas entre las poblaciones de grupo CS y PBO. Las medianas de las poblaciones fueron similares a las

medias, y también las diferencias de las mismas.

M ± DS	CS-pre	PBO-pre	p	CS-post	PBO-post	p
<b>E<sub>max</sub></b>	474,90 ± 175,85	519,30 ± 190,79	0,19	385,91 ± 155,55	431,60 ± 177,68	0,18
<b>E<sub>b-c</sub></b>	374,85 ± 132,55	390,86 ± 132,06	0,51	305,65 ± 122,00	338,40 ± 142,12	0,23
<b>E<sub>c</sub></b>	124,05 ± 82,80	147,54 ± 137,34	0,27	92,44 ± 52,57	95,17 ± 54,22	0,8

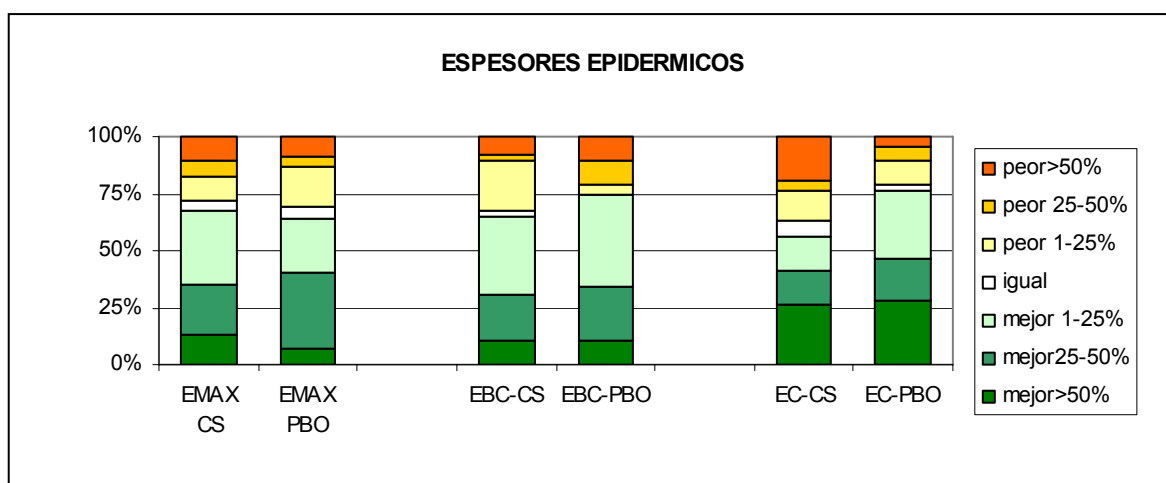
**Tabla 22:** Media (M) y desviación estándar (DS) de los espesores máximo, basal-inicio de córnea y córnea en los grupos de tratamiento (CS) y placebo (PBO).

Además de las distribuciones de las poblaciones inicial y final, las distribuciones obtenidas con las diferencias absolutas pre y postratamiento tampoco mostraron diferencias entre los grupos CS frente a los PBO (-46,88 ± 129 frente a -43,47 ± 151,32 en E<sub>b-c</sub>, -58,61 ± 160,6 frente a -80,02 ± 196,63 en E<sub>max</sub> y -24,24 ± 90,5 frente a -56,04 ± 121,61 en E<sub>c</sub>). En la tabla 23 se muestran los resultados completos del espesor E<sub>b-c</sub>.

	PRETRATAMIENTO			POSTRATAMIENTO			DIFERENCIA ABSOLUTA			DIFERENCIA RELATIVA		
	CS	PBO	TOT	CS	PBO	TOT	CS	PBO	TOT	CS	PBO	TOT
<b>N</b>	60	56	116	48	47	95	48	47	95	48	47	95
<b>Media</b>	374.85	390.86	382.58	305.65	338.40	321.85	-46.88	-43.47	-45.19	4.315	3.186	3.757
<b>DS</b>	132.55	132.06	131.98	122.00	142.12	132.66	129.09	151.32	139.79	86.536	95.753	90.727
<b>ESM</b>	17.112	17.648	12.254	17.609	20.731	13.610	18.633	22.073	14.342	12.490	13.967	9.308
<b>IC 95% sup</b>	340.61	355.49	358.30	270.22	296.67	294.83	-84.36	-87.90	-73.67	-20.81	-24.93	-14.73
<b>IC 95% inf</b>	409.09	426.22	406.85	341.07	380.13	348.88	-9.390	0.962	-16.71	29.443	31.300	22.239
<b>valor mínimo</b>	25.000	60.000	25.000	15.000	94.000	15.000	-470.0	-310.0	-470.0	-91.43	-73.68	-91.43
<b>P25</b>	300.00	295.00	300.00	242.50	260.00	245.00	-90.00	-140.0	-115.0	-30.00	-36.67	-31.51
<b>Mediana</b>	367.50	385.00	372.50	296.00	310.00	300.00	-42.50	-40.00	-40.00	-12.65	-12.58	-12.61
<b>P75</b>	452.50	500.00	475.00	364.50	445.00	395.00	37.500	30.000	35.000	10.180	4.959	9.722
<b>valor máximo</b>	670.00	610.00	670.00	650.00	700.00	700.00	210.00	355.00	355.00	381.82	591.67	591.67
	p=0,51			p=0,23			p=0,90			p=0,95		

**Tabla 23:** Distribución de la muestra de los grupos CS y PBO y TOTAL. Tablas descriptivas de las poblaciones V0, V3 y las diferencias absoluta y relativa. Se observa el número de pacientes (N), media, desviación estándar (DS), error estándar de la media (ESM), intervalos de confianza de la media superior e inferior al 95%, valores mínimos y máximos de la muestra, mediana y percentiles 25 y 75. Debajo se observa el valor “p” de comparación CS-PBO.

Por grupos porcentuales de pacientes que mejoran u empeoran (Figura 28), se observa que los espesores  $E_{\max}$ ,  $E_{b-c}$  y  $E_c$  mejoraron en el 68, 65 y 57% (grupo CS) y en el 61, 74 y 76% (grupo PBO) de los pacientes. Los pacientes que empeoran en éstos mismos espesores y grupos son el 28, 32 y 36% (grupo CS) y el 30, 25 y 21% (grupo PBO) respectivamente. En el grupo CS, fueron menos los pacientes con empeoramientos moderados o intensos del (mayores del 25 % del grosor) al medir el  $E_{b-c}$  (10% frente a 21%) y fueron más al medir el  $E_c$  (36% frente al 21%). Las distribuciones porcentuales son de similar comportamiento en los espesores  $E_{\max}$  y  $E_{b-c}$ , y de mejor comportamiento en el grupo placebo en el caso del  $E_c$ .



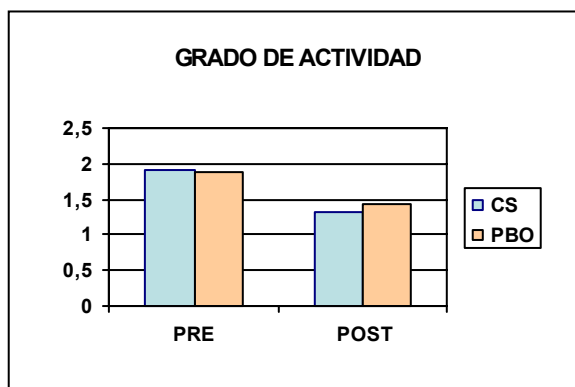
**Figura 28:** Espesores Epidérmicos. Distribución de los pacientes por grupos de mejoría, empeoramiento o ausencia de variación

#### 4. VALORACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DEL GRADO DE ACTIVIDAD DE LA PSORIASIS Y DEL GRADO DE INFLAMACIÓN

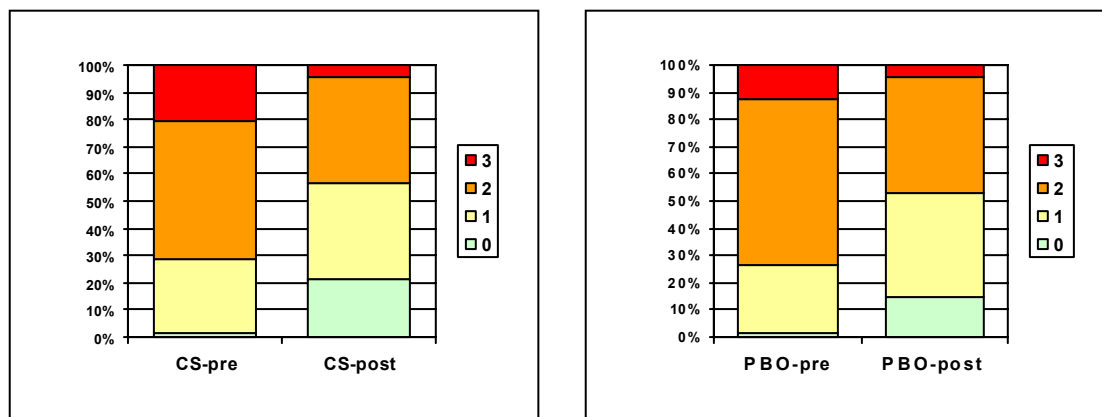
Las media y DS del grado de actividad de la psoriasis en el momento pretratamiento fue de  $1,91 \pm 0,73$  (CS) y  $1,89 \pm 0,61$  (PBO), valoradas entre un mínimo de 0 y un máximo de 3 puntos (Figura 29). En la biopsia final se observaron valores de  $1,33 \pm 0,82$  (CS) y

1,43  $\pm$  0,76 (PBO), bajando éstas medias 0,58 (CS) y 0,46 (PBO) puntos respectivamente. Entre los dos grupos no se establecieron diferencias con significación estadística ( $p=0,57$ ).

**Figura 29:** Grado de actividad. Histograma de la media de los pacientes CS y PBO pre y postratamiento.



Por grupos y valoración semicuantitativa, el porcentaje respectivo de los valores de 0-1-2-3 (ausencia/leve/moderado/intenso) fue a nivel basal de 1,7-27-51-20,3 en CS, y de 1,8-25-60,7-12,5 en PBO. En la biopsia final los pacientes mejoraron y pasaron a 21-35,5-39,3-4,2 en CS (Figura 30a) y a 15-38,2-42,5-4,3 en PBO (Figura 30b).



**Figuras 30a y 30b:** Grado de actividad. Distribución porcentual en 4 grados en los pacientes CS y PBO

En los dos grupos, se observó al final del ensayo una disminución de las formas severas y moderadas de la enfermedad (2-3), así como un aumento de grados leves y casos sin actividad (0-1), con una mejoría leve y algo mayor del grupo CS que no se plasma en diferencia estadística. En ambos grupos había muchos casos iniciales con grados 0-1



(Alrededor del 30%). Por número de pacientes, mejoraron su grado un 53% de los del grupo CS y un 49% de los PBO. En ambos grupos empeoraron un 12% de los pacientes.

En cuanto al grado de inflamación en V0, la media  $\pm$  DS fue CS  $1,52 \pm 0,6$  y PBO  $1,55 \pm 0,56$ , pasando en V3 a CS  $1,39 \pm 0,69$  y PBO  $1,31 \pm 0,61$ . En los dos grupos hubo una gran cantidad de grados bajos (0 ó 1) de inflamación inicial (47% de los casos). En esta ocasión tampoco hubo significación estadística.

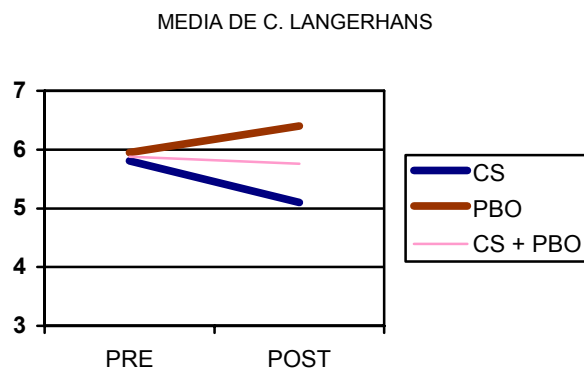
Mejoraron su grado de inflamación un 28% de los pacientes CS y un 31% de los PBO. Empeoraron un 19% de los CS y un 22% de los PBO.

## 5. ORTOQUERATOSIS O PARAQUERATOSIS

Casi todos los casos en el momento pretratamiento presentaban franca paraqueratosis de la capa córnea (95% y 96% en CS y PBO). La paraqueratosis disminuyó poco tras el tratamiento, aunque disminuyó algo más en el grupo CS (un 15%), bajando sólo un 6% en el PBO. Ésta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,26$ ).

## 6. CÉLULAS DE LANGERHANS

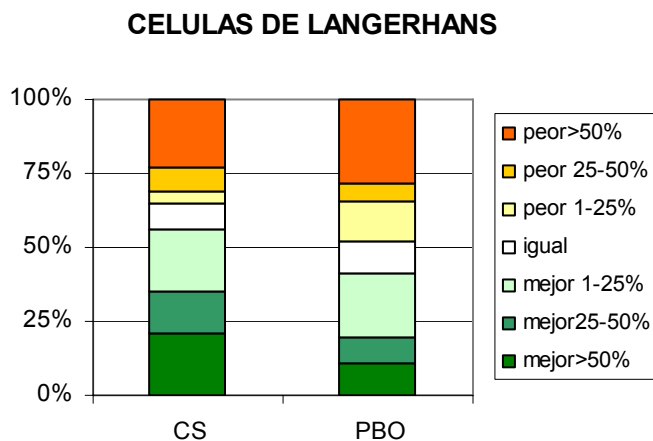
El estudio de las células de Langerhans (CLs) mediante el anticuerpo CD1a puso de manifiesto que ambos grupos (CS y PBO) mostraban una apariencia muy similar en el momento basal del ensayo clínico, con media  $\pm$  DS de  $5,81 \pm 3,9$  / CGA en CS (Rango 0-19) y  $5,98 \pm 4,39$  / CGA (Rango 1-29) en PBO, con una mediana en ambos casos de 5 y con una  $p=0,85$  que indica la homogeneidad de dichas poblaciones iniciales. Al final del estudio, en el grupo CS las CLs disminuyeron ligeramente, con Media  $\pm$  DS de  $5,13 \pm 2,34$  y con mediana de 4,8 (Rango 1,6-13). Sin embargo en el grupo PBO aumentaron, con Media  $\pm$  DS de  $6,4 \pm 3,95$  y con mediana de 6 (Rango 0,6-22). Entre ambas poblaciones finales se observó una tendencia estadística que no llegó a la significación ( $p=0,06$ ). La Figura 31 muestra la variación de la media de las CLs.



**Figura 31:** Células de Langerhans: Variación de la media de los pacientes de los grupos CS y PBO pre y postratamiento.

La media de diferencias absolutas mostró disminución de las CLs en el grupo CS de 1,2 por CGA y una media diferencial plana (0,01) en el PBO. La comparación de éstas poblaciones tuvo un valor p que se quedó en 0,17, no siendo tampoco significativo estadísticamente.

Las CLs disminuyeron en un 56% de los pacientes CS y un 41% de los pacientes PBO, mientras que aumentaron en un 35% de los pacientes CS y un 48% de los PBO. La disminución de CLs fue moderada o intensa (mayor del 25%) en un 35% de los pacientes CS y sólo en un 19% de los pacientes PBO (Figura 32).

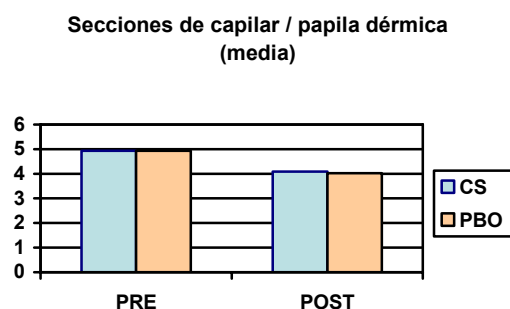


**Figura 32:** células de Langerhans: Distribución de los pacientes por grupos de mejoría, empeoramiento o ausencia de variación

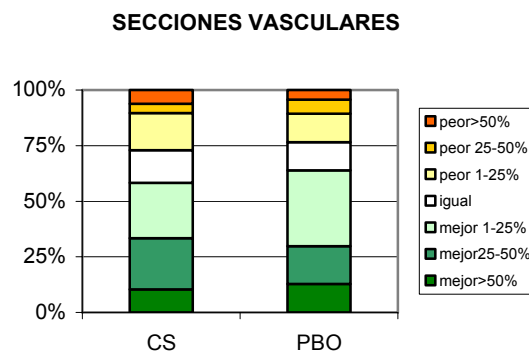
## 7. ESTUDIO DE LA TORTUOSIDAD VASCULAR DE LAS PAPILAS DÉRMICAS

Se realizó con el anticuerpo CD-31, que mostró una correcta tinción de los capilares de la dermis papilar en todos los casos, que se confirmó con el control de CD-34.

Los dos grupos CS y PBO en el momento basal V0 mostraron dos poblaciones casi idénticas en media (4,93 ambas), DS (1,74 y 1,79) y rangos (2-11 y 2-10), con  $p=0,98$ . En V3 ambas poblaciones disminuyeron la visualización de casi una sección de capilar, siendo CS  $4,09 \pm 1,68$  y PBO  $4,02 \pm 1,47$  por papila dérmica, ambas con rangos de 1,3-8 (Figura 33). Estas poblaciones no mostraron diferencias significativas entre ellas, ni a nivel descriptivo ( $p=0,82$ ), ni a nivel de la distribución de las diferencias absolutas establecidas ( $p=0,56$ ), cuyas medias fueron -0,68 y -0,86.



**Figura 33:** Variación de la media de luces vasculares en los dos grupos a nivel pre y postratamiento.



**Figura 34:** Porcentaje de pacientes que disminuyen o aumentan las secciones vasculares en las papilas dérmicas

Disminuyó el número de capilares por papila en el 58% de los pacientes CS y el 63% de los PBO (Figura 34).

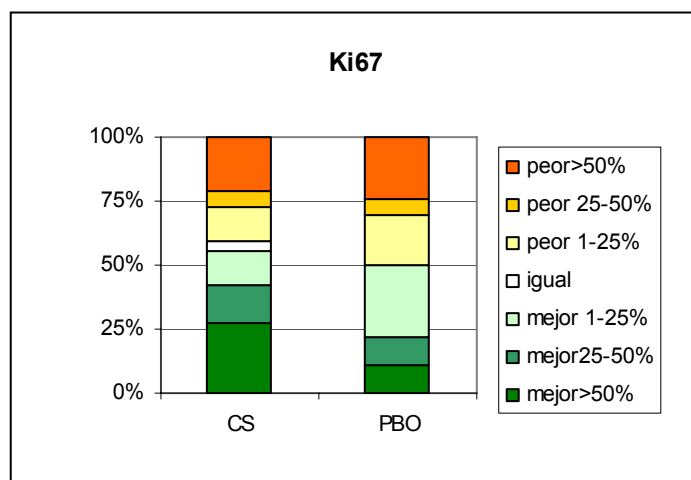
## 8. ESTUDIO DEL ÍNDICE DE PROLIFERACIÓN EPIDÉRMICO

El índice de proliferación de los queratinocitos de la epidermis fue medido con el anticuerpo Ki-67. Como se detalla en la Tabla 24, a nivel basal la media de Ki-67 en el grupo CS fue 63,2, y la de PBO 53,27, pero estas poblaciones iniciales no se consideraron distintas estadísticamente ( $p=0,14$ ). En la biopsia final, en el grupo CS disminuyó ligeramente ésta media (54,57), y la del grupo PBO aumentó (55,19). La disminución fue algo más acusada en las medianas del grupo CS (de 64 a 45). En la distribución de diferencias pre y postratamiento el grupo CS disminuyó su índice de proliferación (en una media de -4,74 núcleos) y el PBO lo aumentó de forma similar (+4,91). No obstante, éstas diferencias no alcanzaron significación estadística.

**Tabla 24:** Media, DS (desviación estándar) y mediana del índice de proliferación epidérmico medido con Ki-67

Ki-67	PRE		POST		DIF. ABSOLUTA	
	CS	PBO	CS	PBO	CS	PBO
<b>Media</b>	<b>63,2</b>	<b>53,27</b>	<b>54,57</b>	<b>55,19</b>	<b>-4,74</b>	<b>4,91</b>
DS	37,26	34,8	42,59	32,9	56,54	37,5
<b>Mediana</b>	<b>64</b>	<b>55</b>	<b>45</b>	<b>52</b>	<b>-7</b>	<b>3</b>
valor máximo	178	131	272	183		
	$p=0,14$		$p=0,93$		$p=0,33$	

Disminuyeron su índice de proliferación un 55% (CS) y un 50% (PBO) de los pacientes (Figura 35). Sin embargo, más de la mitad de los descensos del grupo CS eran muy acusados ( $>50\%$ ), y los del grupo placebo eran ligeros (1-25%).



**Figura 35:** Índice de proliferación: Distribución de los pacientes por grupos de mejoría, empeoramiento o ausencia de variación

## 9. ESTUDIO DE LAS POBLACIONES LINFOCITARIAS

El estudio inmunohistoquímico de los distintos tipos de linfocitos CD4, CD8 y NK (CD-57) en cuanto a la estadística descriptiva e inferencial de las poblaciones, mostró que las distribuciones de las variables a estudio eran muy homogéneas, no sólo al comparar la diferencia entre el grupo del condroitín sulfato y el placebo, sino también al compararse los momentos pre y postratamiento. Es decir, no disminuyó estadísticamente ninguna población linfocitaria tras la administración de CS o PBO (Tabla 25, 26 y 27)

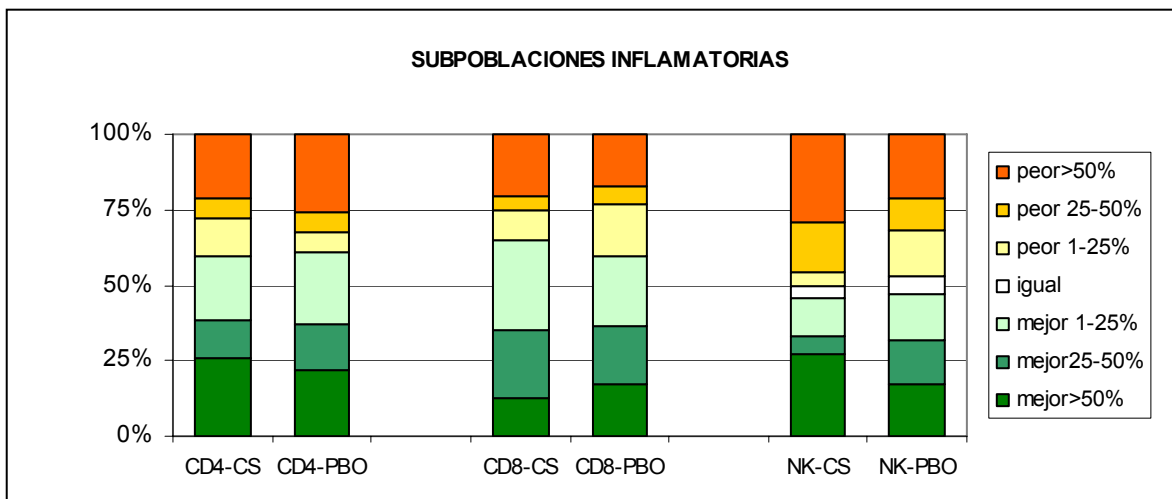
M±DS	CS-pre	PBO-pre	valor p	CS-post	PBO-post	valor p
CD4	28,98 ± 21,35	33,59 ± 25,89	0,29	28,09 ± 32,80	32,80 ± 28,81	0,41
CD8	31,32 ± 21,20	33,49 ± 16,21	0,53	33,94 ± 30,37	32,55 ± 25,52	0,8
NK	22,73 ± 18,75	25,46 ± 20,02	0,44	25,64 ± 24,25	28,00 ± 24,17	0,63

Mediana	CS-pre	PBO-pre	valor p	CS-post	PBO-post	valor p
CD4	26,66	28	0,29	22,33	25,3	0,41
CD8	26,3	29,98	0,53	24,15	26	0,8
NK	17,5	17,5	0,44	18	21	0,63

Rango	CS-pre	PBO-pre	CS-post	PBO-post
CD4	0-99	2,3-163	1,6-163	2-140
CD8	3-92	3-105	1-114	2-134
NK	4-125	9-86	2-197	3-135

**Tablas 25, 26 y 27:** Variación de medias, medianas y rangos de los linfocitos del infiltrado cutáneo.

Aunque las poblaciones pre y postratamiento se comportaban estadísticamente de forma similar, sin embargo en un 60% de pacientes (en CS y PBO) disminuyeron los linfocitos CD4, y en un 65 y 60% (CS y PBO) disminuyeron los linfocitos CD8 (Figura 36). Sólo en las células NK los pacientes que disminuían sus cifras eran menos de la mitad (46 y 47%).

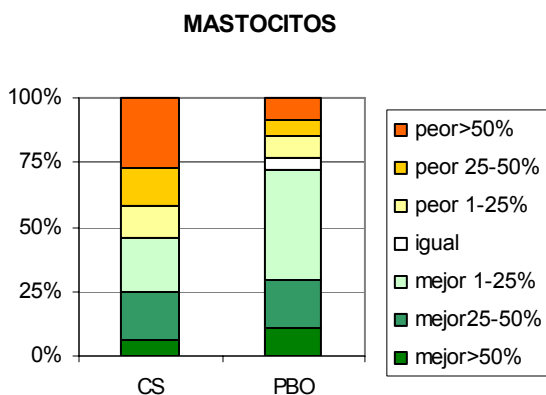


**Figura 36:** Linfocitos CD4, CD8 y NK. Distribución de los pacientes por grupos de mejoría, empeoramiento o ausencia de variación

## 10. ESTUDIO DE LOS MASTOCITOS

Los mastocitos se estudiaron con la técnica IHQ de la triptasa. Al igual que en el caso de las poblaciones linfocitarias, no hubo significación estadística entre ninguna de las cuatro poblaciones que se analizaron: CS-pre  $31,26 \pm 15,44$ ; PBO-pre  $34,79 \pm 16,14$ ; CS-post  $33,27 \pm 15,98$ ; y PBO-post  $30,84 \pm 14,18$ .

En esta ocasión el porcentaje de pacientes que mejoraron era claramente superior en el grupo PBO que en el CS (72% frente a 46%), como se ilustra en la Figura 37.



**Figura 37:** Mastocitos. Distribución de los pacientes por grupos de mejoría, empeoramiento o ausencia de variación

## 11. CUADRO RESUMEN DE LAS VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

VARIABLE	% Diferencia de la media (mediana) pre y postratamiento		Significación estadística	Mejora > 50% pacientes	
	CS	PBO		CS	PBO
E. máximo	-18,7	-16,8	No	Si	Si
E. basal-córnea	-18,5	-13,4	No	Si	Si
E. córnea	-25,5	-35,5	No	Si	Si
Grado Psoriasis	-30	-24	No	Si	No
Grado Inflamac.	-9	-15,4	No	No	No
Ki-67	-14 (-30)	+3,6 (-5)	No	Si	No
C. Langerhans	-11,7 (-4)	+7 (+20)	Tendencia	Si	No
CD4	-3,1 (-16)	-2,3 (-9)	No	Si	Si
CD8	+8,3 (-8)	-2,8 (-13)	No	Si	Si
Células NK	+12,8 (+3)	+10 (+20)	No	No	No
Mastocitos	+6 (0)	-11 (-7)	No	No	Si
Tortuosidad	-18 (-14)	-18 (0)	No	Si	Si
Paraqueratosis	-	-	No	No	No

**Tabla 28:** Cuadro resumen de las diferencias de la media (y medianas) pre y postratamiento de los pacientes del estudio

## 12. EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES EN EL ENSAYO CLINICO

El análisis completo de los resultados de la evaluación clínica de la psoriasis en la población IDT (PASI, OLS, PGA, DLQI y eficacia general) se incluyen en la Tabla 29. Las Figuras 38-41 ilustran casos de mejoría y empeoramiento clínico en pacientes CS y PBO.

En el PASI (*Psoriasis Activity Severity Index*) se observó una disminución relativa y de las medias de casi el 34% en el grupo CS y del 31% en el grupo PBO. Los pacientes CS bajaron una media de 4,25 puntos y los de PBO 4,02 puntos. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El PASI50, PASI75 y PASI90 se alcanzó en el 46, 22 y 9% de los pacientes del grupo CS y en el 52, 20 y 4% de los pacientes del grupo PBO respectivamente.

El estudio del PASI pormenorizado por subgrupos no mostró diferencias

significativas entre los pacientes CS y PBO cuando eran divididos por PASI basal. Había una mejoría similar de la psoriasis cuando el PASI basal era ligero a moderado ( $\leq 10$ ), moderado a severo ( $>10$  y  $\leq 20$ ) o severo ( $>20$ ). Tampoco se encontraron diferencias del PASI entre CS y PBO cuando se estudiaban subgrupos referentes al peso o al momento estacional en que se hizo la inclusión en el estudio. Todos éstos estudios estadísticos fueron realizados en la población Intención de Tratar (IDT) y confirmados en aquellos que siguieron totalmente el protocolo (PP).

Variable	Periodo de estudio			
	Basal	1 mes	2 meses	3 meses
<b>PASI Media <math>\pm</math> SD</b>				
<b>CS</b>	<b>12.8 <math>\pm</math> 5.7</b>	11.9 $\pm$ 0.7	10.1 $\pm$ 0.9	<b>8.6 <math>\pm</math> 1.0</b>
<b>Placebo</b>	<b>12.9 <math>\pm</math> 5.7</b>	12.0 $\pm$ 0.7	10.0 $\pm$ 0.9	<b>8.9 <math>\pm</math> 1.0</b>
<i>P value</i>	0.893	0.907	0.990	0.842
<b>OLS CS vs placebo, % de pacientes</b>				
Aclaramiento	0.0 vs 0.0	0.0 vs 0.0	1.8 vs 2.0	8.2 vs 10.0
Mínimo	0.0 vs 1.9	15.3 vs 14.5	28.1 vs 26.0	36.7 vs 38.0
Ligero	38.3 vs 42.9	45.8 vs 41.8	35.1 vs 46.0	36.7 vs 32.0
Moderado	53.3 vs 46.4	25.4 vs 34.5	26.3 vs 16.0	14.3 vs 14.0
Severo	8.3 vs 8.9	11.9 vs 5.5	8.8 vs 4.0	4.1 vs 2.0
Muy severo	0.0 vs 0.0	1.7 vs 3.6	0.0 vs 6.0	0 vs 4.0
<i>Valor P</i>	0.532	0.822	0.743	0.878
<b>PGA CS vs placebo, % de pacientes</b>				
Aclarado		0.0 vs 0.0	1.8 vs 2.0	2.0 vs 8.0
Excelente		3.4 vs 3.6	12.3 vs 8.2	22.4 vs 18.0
Bueno		16.9 vs 14.5	21.1 vs 30.6	26.5 vs 32.0
Regular		15.3 vs 20.0	19.3 vs 20.4	14.3 vs 12.0
Ligero		15.3 vs 9.1	17.5 vs 10.2	18.4 vs 6.0
Sin cambios		28.8 vs 27.3	12.3 vs 8.2	14.3 vs 12.0
Peor		20.3 vs 25.5	15.8 vs 20.4	2.0 vs 12.0
<i>Valor p</i>		0.713	0.849	0.836
<b>DLQI , Media <math>\pm</math> SD</b>				
CS	5.5 $\pm$ 5.0	4.1 $\pm$ 4.2	2.8 $\pm$ 3.6	2.3 $\pm$ 3.1
Placebo	5.1 $\pm$ 4.1	4.3 $\pm$ 3.7	3.1 $\pm$ 4.0	2.3 $\pm$ 3.2
<i>Valor p</i>	0.705	0.801	0.634	0.981
<b>Eficacia de tratamiento, CS vs placebo % de pacientes</b>				
Muy buena		5.1 vs 7.3	17.5 vs 12.2	20.4 vs 28.0
Buena		35.6 vs 38.2	29.8 vs 42.9	30.6 vs 22.0
Ligera		33.9 vs 29.1	35.1 vs 26.5	34.7 vs 26.0
Mala		23.7 vs 20.0	15.8 vs 16.3	14.3 vs 24.0
Muy mala		1.7 vs 1.5	1.8 vs 2.0	0.0 vs 0.0
<i>Valor p</i>		0.758	0.853	0.894

**Tabla 29:** Resultados clínicos de las variables de la psoriasis



En el OLS (*Overall Lesion Severity Scale*) tampoco hubo diferencia entre los pacientes CS y PBO, que mejoraron en ambos de psoriasis ligeras-moderadas a psoriasis mínimas-ligeras. Destaca el hecho de que un 10% de los PBO aclararon totalmente su psoriasis.

En el PGA (*Dynamic Physician's Global Assessment of Improvement*), también mejoraban ambos grupos de forma similar, aunque empeoraban más los PBO (12% frente a 2%). El 51% de los pacientes CS y el 48% de los PBO tenían al final del tratamiento valores iguales o inferiores a 2, que indican psoriasis aceptable según éste parámetro <sup>(97)</sup>. El estudio por localización mostró como resultado más llamativo que la afectación cutánea plantar bajaba en los CS del 25 al 4% y en los PBO sólo del 26 al 22%. La mejoría de la psoriasis plantar en el grupo CS (Figura 42) fue estadísticamente significativa ( $p=0,01$ ).

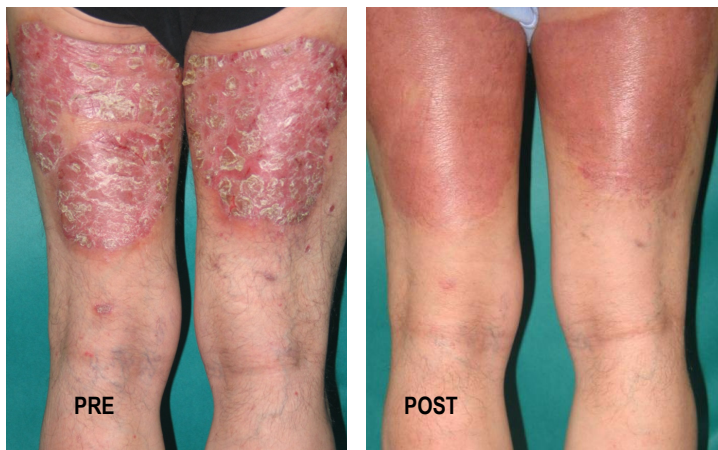
En la medición de la calidad de vida (DLQI) ambos grupos mejoraban. En la subcategoría “trabajo” el grupo CS era superior al PBO al final del estudio ( $p=0,02$ ). La eficacia del tratamiento era valorada por ambos grupos de pacientes como satisfactoria, sin diferencias estadísticas. Las cifras de DLQI no eran muy altas de entrada.

Los acontecimientos adversos fueron raros y se distribuyeron por igual ambos grupos. Se recogieron 31 acontecimientos adversos ligeros o moderados en cada grupo. Los más comunes fueron resfriados (CS 6 casos y PBO 11), dolor de espalda (1 y 5), prurito (2 y 2) y dolor dental (1 y 3). No se observó un aumento de los brotes psoriásicos.

La tolerancia al tratamiento recibido fue excelente en ambos grupos y en la visita final fue considerada “muy buena” por el 90% y 80% de médicos y pacientes. No se observaron alteraciones analíticas o de signos vitales en los pacientes tratados con CS.

Los resultados que se produjeron en la valoración de la gonartrosis concomitante se exponen en el Anexo 15. A modo de resumen ha de mencionarse que el Condrosan fue efectivo con significación estadística en la disminución del dolor de la escala VAS ( $p=0,004$ ), índice de Lequesne ( $p=0,01$ ) y eficacia del tratamiento ( $p=0,01$ ).

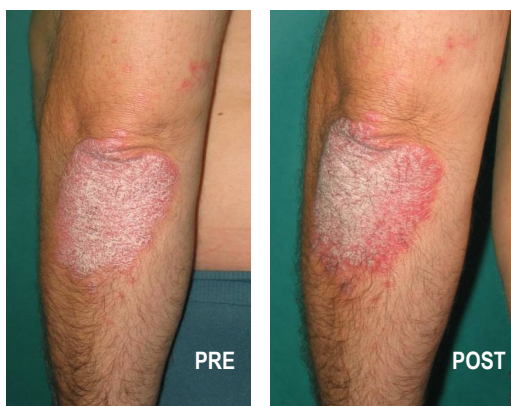




**Figura 38:** Mejoría clínica de las placas de psoriasis (eritema, descamación y grosor) pre y postratamiento en un paciente del grupo condroitín sulfato.



**Figura 39:** Mejoría clínica en un paciente del grupo placebo.



**Figura 40:** Empeoramiento de una placa de psoriasis en un paciente del grupo condroitín sulfato

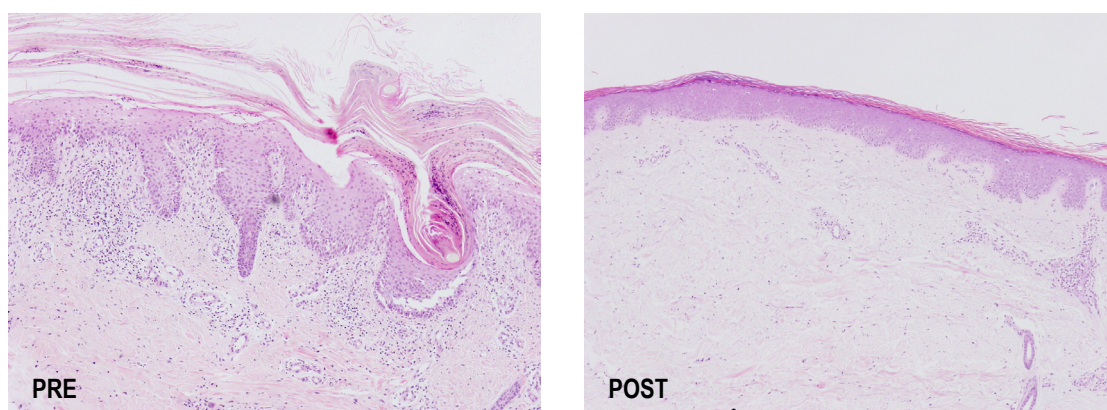
**Figura 41:** Empeoramiento clínico o en un paciente del grupo placebo



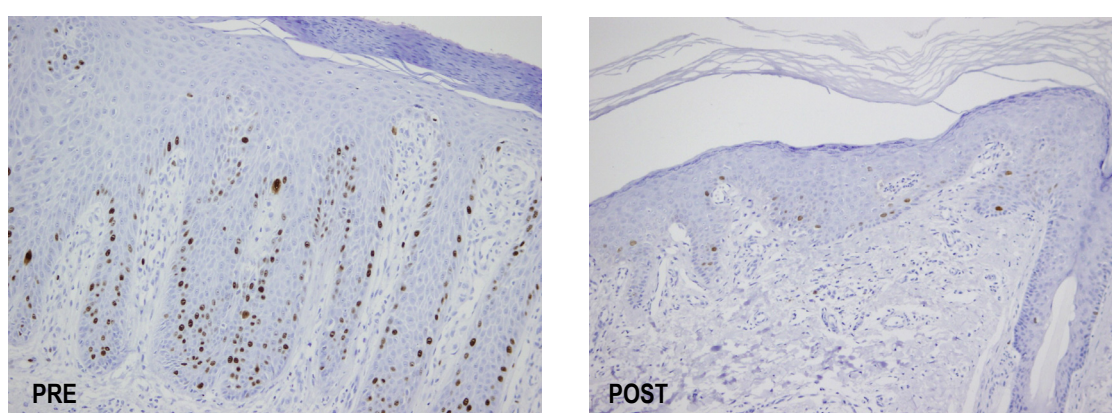
**Figura 42:** Mejoría de la psoriasis plantar en un paciente tratado con condroitín sulfato



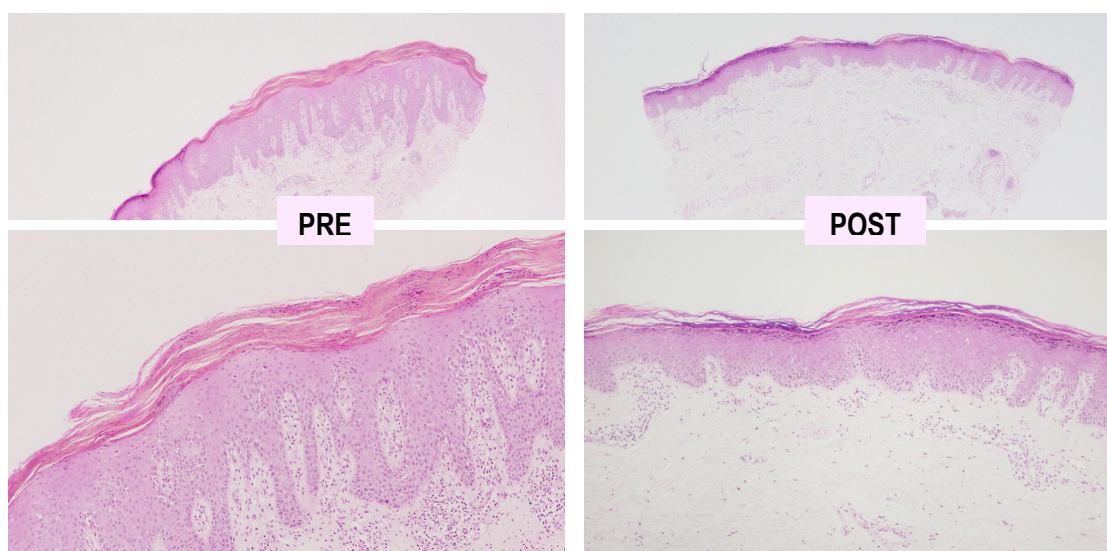




**Figura 43:** Caso 55 (grupo CS). Mejoría anatomopatológica del grado de psoriasis e inflamación. Ambas imágenes a igual aumento (10x)



**Figura 44:** Caso 61 (grupo CS): Ki-67. Disminución marcada del índice de proliferación. Ambas imágenes a igual aumento (20x).



**Figura 45:** Caso 44 (grupo PBO): Mejoría anatomopatológica marcada de la psoriasis.



## **DISCUSIÓN**





## 1. ELECCIÓN Y NECESIDAD DEL TIPO DE ESTUDIO

Este trabajo de investigación ha tenido como objetivo principal evaluar la respuesta histopatológica de la placa de psoriasis en los pacientes tratados con Condrosan<sup>®</sup> o placebo, y forma parte de un ensayo clínico cuyo objeto fue evaluar la eficacia y seguridad del fármaco en pacientes aquejados de dos patologías muy prevalentes en nuestro medio como son la psoriasis en placas (1-3%) y la gonartrosis (10%). Estas dos enfermedades son crónicas y afectan a muchos pacientes durante un periodo vital largo, presentando una sintomatología que menoscaba su calidad de vida y su relación psicosocial.

Otra coincidencia de ambas enfermedades es el amplio abanico de opciones terapéuticas del que disponen, reflejo por un lado de la heterogeneidad clínica y etiopatogénica y, por otro, de que ninguna opción es claramente ventajosa en cuanto a eficacia, seguridad o coste en todos los pacientes. Esto último es más cierto en la psoriasis. En consecuencia, los pacientes psoriásicos y gonartrosicos están tratados frecuentemente con varios fármacos. Algunos usados en la artrosis, como los AINEs, pueden desencadenar brotes de psoriasis. Por todo ello, es importante investigar si éstos pacientes con doble patología pueden beneficiarse a nivel cutáneo del Condrosan, que ya ha demostrado su eficacia y seguridad en la gonartrosis. Además, debe tenerse en cuenta que la psoriasis es una enfermedad que presenta bajos porcentajes de satisfacción terapéutica en los pacientes.

En las bases de datos bibliográficas hay unos 1500 estudios clínicos de artrosis y otros tantos de psoriasis, más de la mitad aleatorizados. Sin embargo, este estudio es el primer ensayo clínico con ambas patologías y, por tanto, con el Condroitín Sulfato. Es un ensayo clínico doble ciego controlado por placebo, considerado la mejor herramienta estadística para investigar la eficacia de un fármaco. No obstante, algunos investigadores de psoriasis abogan por que se realicen ensayos que comparan una terapia nueva con otra que ya ha demostrado su eficacia (ensayo clínico con control activo) <sup>(110)</sup>.

Como únicos antecedentes del uso de CS en psoriasis sólo están los trabajos descriptivos de nuestro grupo, realizados sobre series cortas de 3 y 11 pacientes <sup>(120, 121)</sup>, sin control por placebo; sin aleatorización; y por tanto, con menor potencia estadística.

En ellos se observó que en la mayoría de pacientes la psoriasis mejoraba moderadamente en 5 de los 7 parámetros histopatológicos estudiados y se constató una mejoría clínica que no fue gradada con sistemas convencionales como PASI o PGA. Estos trabajos sirvieron como puente entre la “serendipitia” u observación casual de los reumatólogos y éste trabajo mejor diseñado. Esta llamada casualidad es en realidad la observación empírica que inicia cualquier hipótesis científica. Como ya se ha dicho, en la farmacoterapia de la psoriasis existen antecedentes de avances importantes debidos a observaciones inesperadas en uno o pocos pacientes, como en el caso de metotrexato, ciclosporina, análogos de la vitamina A o inhibidores del TNF  $\alpha$  <sup>(37, 88, 121)</sup>.

A un fármaco debe exigírsele eficacia y seguridad, pero siempre es deseable que exista una explicación fisiológica de su efecto. La artrosis y la psoriasis difieren en el tejido afecto y en la célula que tiene el papel fisiopatológico principal (Condrocito y Linfocito T). Sin embargo comparten sobreexpresión de varias citoquinas inflamatorias como IL-1 y TNF- $\alpha$ . Uno de los efectos principales del CS es disminuir esas dos citoquinas y por tanto sus efectos. Además, existen evidencias de que el CS podría tener cierto efecto de inhibición de la proliferación celular en queratinocitos humanos <sup>(15)</sup>.

## **2. PAPEL DEL PATÓLOGO Y EL DERMATÓLOGO EN LA INVESTIGACIÓN DE LA PSORIASIS**

No son muchas las ocasiones en las que el anatomopatólogo se puede implicar en el diseño y desarrollo de un ensayo clínico de éste tipo. La psoriasis en los ensayos clínicos casi siempre es valorada con parámetros de evaluación clínicos exclusivamente. Sistemas como el PASI, PGA, o BSA (que miden la severidad) o DLQI o PDI (que miden la calidad de vida), se han desarrollado en el contexto de éstos ensayos con el fin de determinar el cumplimiento de objetivos terapéuticos (como una reducción del 75% o 50% respecto a valores basales) <sup>(27)</sup>.

Actualmente hay opiniones de que los dermatólogos deberían usar esos sistemas en la práctica cotidiana, porque existen fármacos con indudable seguridad y eficacia cuyo costo económico obliga por un lado a limitar su empleo en pacientes con determinados criterios de gravedad y, por otro, a cuantificar la respuesta para decidir si

se mantiene o se modifica el tratamiento <sup>(96)</sup>. Algunos países obligan incluso a documentar una escala homologada para autorizar fármacos biológicos. Aun así, una encuesta realizada en 2005 en 643 dermatólogos españoles indica que, aunque casi todos conocen algunos de éstos sistemas, sólo un 7% usa de rutina escalas de severidad de la psoriasis y un 2% escalas de calidad de vida <sup>(100)</sup>.

En esa rutina diaria, el patólogo tampoco se acerca a la psoriasis con intención de “gradar”, sino que debe observar un número de biopsias que es mucho menor que los pacientes que ve el dermatólogo. Tiene la misión, más o menos complicada, de confirmar el cuadro o también de establecer un diagnóstico diferencial con otras entidades como la micosis, el eczema palmo-plantar, la dermatitis seborreica o la pitiriasis rubra pilaris. Criterios patológicos como la hiperplasia epidérmica, la hiperparaqueratosis, la inflamación linfocitaria, la exocitosis neutrofílica, o la tortuosidad vascular de la papila dérmica son esenciales para el diagnóstico, pero rara vez son motivo de medición alguna. De la misma manera, es excepcional que la IHQ se utilice en la rutina diagnóstica de la psoriasis. Cuando el patólogo ha realizado éstas mediciones ha sido en el ámbito de la investigación, y no parece que en un futuro próximo las mediciones vayan a formar parte de su quehacer diario como en el caso de los dermatólogos.

Ya se ha mencionado que en la investigación médica de la psoriasis predominan los ensayos clínicos, donde el PASI, el PGA o ahora el DLQI llevan el papel principal, mientras que en muchos de ellos la anatomía patológica no existe, no se informa o se informa parcialmente <sup>(21)</sup>. Sin embargo, la histopatología ha sido y es esencial para el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, y también es esencial cuando se busca el máximo grado de objetividad. En la psoriasis, las limitaciones de la biopsia son informar sólo de una zona del cuerpo y tener cierto rechazo del paciente por ser cruenta. Por ello no puede usarse tantas veces como la evaluación clínica. Además, es el dermatólogo el que selecciona y trata a los pacientes y, por tanto, resulta lógico que sus criterios prevalezcan en el diseño de muestreo y análisis de un ensayo clínico como en nuestro caso. No obstante, en muy pocos ensayos se dispone de un número tan alto de biopsias para su estudio.

A nivel anatomopatológico no hay un sistema consensuado de gradación de la psoriasis, pero la mayoría de los estudios inciden en la medición de los espesores epidérmicos (que es el responsable máximo de la apariencia clínica de la placa) o en la determinación IHQ múltiple de linfocitos y otras células (responsables de la fisiopatología) (2, 6, 21, 38, 40, 63, 116, 122). Casi todos los estudios con IHQ son con biopsias en congelación. Este ensayo clínico es con anticuerpos comerciales adaptados a la parafina, lo cual limita el número posible de anticuepos que pueden usarse en el estudio, pero permite el estudio de biopsias tomadas a cientos de kilómetros de distancia. Además, los resultados son fácilmente comparables en cualquier laboratorio de anatomía patológica y puede disponerse de un archivo de gran valor para estudios futuros.

### 3. VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS

Las variables anatomopatológicas de las biopsias de las placas de psoriasis de los pacientes tratados con CS analizadas en este trabajo mejoraron de forma ligera, de manera similar a lo que ocurrió en el grupo placebo. Por tanto, al final del estudio no se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con Condrosan<sup>®</sup> y el grupo tratado con placebo, y únicamente se observó una tendencia a la significación estadística en la disminución de las células de Langerhans ( $p=0,06$ ). Conviene también señalar que los hallazgos anatomopatológicos no fueron discordantes con la valoración clínica de los pacientes, que tampoco demostró diferencias entre los dos brazos del ensayo.

Debe destacarse que por número de pacientes, la mayor parte de las variables mejoraron. Por ejemplo, en las variables cuantitativas el porcentaje de pacientes con mejoría fue superior al resto en 8 de 10 mediciones en CS (todas menos células NK y mastocitos), y en 7 de 10 en PBO (todas menos células NK, células de Langerhans e índice de proliferación). A continuación se comentarán los resultados de las diferentes variables de forma más detallada.

### 3.1. ESPESORES EPIDERMICOS

La media del espesor máximo de la epidermis ( $E_{\max}$ ) y del espesor basal-inicio de capa córnea ( $E_{b-c}$ ) bajó al final del ensayo clínico de forma ligera en los pacientes del grupo CS y en el PBO (cercana al 20%). Esa disminución fue algo menor que la que esperábamos y observamos en nuestro trabajo previo <sup>(121)</sup>, donde fue aproximadamente del 30%. Además, las medias de las diferencias absolutas y relativas de los espesores fueron aun menores que el 20%, lo cual podría explicarse por la existencia de algunos pacientes que empeoraban patentemente su grosor. En la literatura casi siempre se habla de disminución porcentual de la media, y hay trabajos que describen disminuciones de los espesores epidérmicos superiores al 40 ó 50 % tras el tratamiento con PUVA <sup>(63, 116)</sup> o acitretin <sup>(122)</sup>. Otros presentan disminuciones del 29% con crema de urea tópica <sup>(44)</sup>, o del 19%, tanto con terapia sistémica de IL-10 <sup>(6)</sup> como con corticoides y retinoides tópicos <sup>(77)</sup>. No obstante, en ninguno de ellos había control por grupo placebo, y el número de pacientes empleado era muy escaso, similar al de nuestro trabajo descriptivo previo (entre 9 y 16 pacientes). De más valor podría haber sido el ensayo clínico doble ciego de 145 pacientes de Papp y colaboradores <sup>(92)</sup> en el que el grupo de tratamiento con anti-CD11a (efalizumab) disminuía el espesor epidérmico un 37%, mientras que el del grupo placebo disminuía sólo en un 19%. Sin embargo, este fármaco ha sido retirado en Europa por razones de seguridad este mismo año.

No resultan fácilmente explicables los resultados obtenidos en la valoración del espesor de la capa córnea ( $E_c$ ), que disminuye de forma moderada tanto en CS como PBO, pero más marcadamente, aunque sin significación estadística, en el PBO (25 frente a 35%). Como ya se ha comentado, la capa córnea se desprende fácilmente (tanto en la toma y procesamiento de la biopsia como en el propio paciente). En este sentido, debe tenerse en cuenta que en éste ensayo los pacientes usaron emolientes que podrían haber contribuido a éste fenómeno.

### 3.2. GRADO DE PSORIASIS E INFLAMACION Y PARAQUERATOSIS

El grado de actividad de la psoriasis disminuyó de forma ligera-moderada en ambos grupos, aunque algo más en el CS (30 frente a 24%). Nuestro sistema de valoración es una aportación original por medio de una valoración semicuantitativa de

la psoriasis en 4 grados (de 0 a 3), y que sólo se ha realizado previamente en el trabajo previo de nuestro grupo <sup>(121)</sup>. En ése estudio la disminución del grado resultó mayor (49%). Se han descrito otros sistemas de valoración de la psoriasis similares, como el sistema de Elias y col <sup>(20)</sup> de 5 grados (de 0 a 4). Era un trabajo de 6 pacientes que valoraba respuesta terapéutica a propiltiouracilo. En este sistema se valoraron la hipogranulosis, la inflamación y la paraqueratosis, mientras que nosotros hemos considerado que la exocitosis neutrofílica y la tortuosidad vascular deben incluirse en el sistema de gradación de la actividad. Los resultados de nuestro sistema de gradación parecen bastante concordantes con la disminución que han experimentado los parámetros clínicos. Como ejemplo, puede recordarse que el PASI en los pacientes CS disminuyó en un 34% y en los PBO en un 31%, de una forma similar al grado.

En el momento pretratamiento de este estudio había un 25% de pacientes con un grado de actividad bajo (0-1), y, por tanto, con escaso margen de mejora. No obstante, el análisis de datos con grados de inicio  $\geq 2$  fue similar al de toda la población, y tampoco mostró diferencias entre CS y PBO.

En cuanto a la valoración semicuantitativa del grado de inflamación apenas hubo disminución entre pre y prostratamiento (tanto en CS como en PBO), y tampoco hubo diferencias entre los dos grupos. En ésta variable partíamos de grados de inflamación muy bajos (casi la mitad 0 ó 1), con lo que apenas había margen para establecer diferencias. Podemos concluir que, al menos con los pacientes de este estudio, el grado de inflamación no ha servido para discriminar entre los resultados obtenidos en los dos grupos analizados.

La paraqueratosis mejoró algo más en el grupo CS, pero lo hizo por debajo de lo esperado, no encontrándose una explicación a éste fenómeno.

### 3.3 CELULAS DE LANGERHANS

Las células de Langerhans (CLs) disminuyeron ligeramente al final del estudio en los pacientes del grupo CS (de 5,8 a 5,1 / CGA) y aumentaron de forma similar en el PBO (de 5,9 a 6,4 / CGA), por lo que al final del estudio la diferencia entre ambos brazos presentaba una tendencia hacia la significación estadística ( $p=0,06$ ). En un trabajo realizado previamente en el Hospital Universitario de Guadalajara con igual método, y que evaluaba la respuesta a PUVA en pacientes con psoriasis más severas <sup>(19)</sup>, el número de las CLs antes del tratamiento duplicaba a las de nuestro ensayo. Sin

embargo, tras el tratamiento disminuían en un porcentaje muy similar, como también se describe en otros trabajos con acitetrin <sup>(122)</sup> o IL-10 <sup>(6)</sup>. En tratamientos biológicos se han descrito disminuciones de las CLs de hasta el 70% <sup>(95)</sup>. Estos y otros trabajos <sup>(7, 72, 89)</sup> muestran evidencias de que las células de Langerhans se encuentran aumentadas en número y capacidad funcional en las placas de psoriasis y que disminuyen cuando la placa comienza a sanar. La explicación fisiopatogénica es plausible, porque el TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  (aumentados en la psoriasis) han demostrado incrementar el número y la actividad funcional de las CLs <sup>(10, 17)</sup>. Conviene recordar que el CS disminuye esas citoquinas, por lo que podría ser el causante de esta ligera mejoría.

Sin embargo también hay trabajos en los que se las CLs están disminuidas en número en la epidermis psoriásica <sup>(38)</sup>. La inmunopatogenia es más complicada que la mencionada anteriormente, porque las CLs migran al ganglio linfático cuando presentan su antígeno y se activan (CD83+), y esa migración estaría también favorecida por IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ . Esto ocurre al inicio del brote de psoriasis, pero en las fases más crónicas de la placa el número de CLs es mayor y, por tanto, a efectos de nuestro estudio, su disminución implica mejoría.

En los últimos años, la investigación fisiopatológica de la psoriasis ha desviado su atención a otras células presentadoras de antígeno dérmicas (células dendríticas mieloides y plasmacitoides), que parecen tener un papel inmunopatogénico más determinante en la enfermedad <sup>(51, 72, 95)</sup>, y que también se encuentran aumentadas en las placas. Cuando se inició éste estudio aún no se disponía comercialmente en parafina de los anticuerpos que marcan éstas células (CD11c y CD83), y por ello éstos marcadores no fueron incluidos en nuestro estudio.

### 3.4. INDICE DE PROLIFERACIÓN EPIDÉRMICA

La disminución del índice de proliferación de los queratinocitos, medido con Ki-67, ha sido quizás el marcador inmunohistoquímico más usado para valorar la mejoría anatomopatológica de la psoriasis. En nuestro estudio, la media de células ki-67+ disminuyó levemente en el grupo CS (-14%), y aumentó de forma discreta en el PBO (+3,6%). Las diferencias de las medianas pre y postratamiento fue más marcada (-30% en CS y -5% en PBO), pero una vez más no hubo significación estadística. Esto puede ser debido en parte a que al inicio del ensayo nuestra población tenía un índice de proliferación bajo o, al menos, no demasiado alto.

La disminución en el índice de proliferación en nuestro estudio es netamente inferior a la de otros estudios con metodología similar, donde encontramos disminuciones de más del 50% al recibir tratamientos de PUVA, UVB o acitretin <sup>(63, 116, 122)</sup>. Sin embargo, en esos estudios de 17, 10 y 9 pacientes respectivamente, la media de células ki-67+ pretratamiento era entre 2 y 3 veces mayor que la de nuestros pacientes, y en dos de ellos al final del tratamiento esta media era superior a la que nosotros encontramos al inicio del mismo. Sin embargo, los rangos de las mediciones de esos trabajos y el nuestro sí resultaron parecidos, por lo que no pensamos que nuestra metodología haya fallado. Posiblemente, nuestra población, por ser más numerosa y heterogénea que las anteriores, puede presentar una media inferior de Ki67.

Hay otro métodos válidos de estudio de la proliferación epidérmica que valoran el número de capas de epitelio epidérmico que se marcan con Ki-67 <sup>(19)</sup>. La psoriasis puede tener más de cuatro capas positivas y la piel normal sólo una. Este es un método semicuantitativo, y en nuestra opinión, menos discriminatorio que el que hemos usado. Sin embargo, el método usado en éste estudio tiene el inconveniente de su lentitud y dificultad de medición por la gran cantidad de células positivas que hay en un campo de gran aumento (CGA).

Para cerrar el capítulo de Ki-67, debe decirse que aunque no existen diferencias significativas entre los brazos CS y PBO, en aquellos pacientes de CS que disminuía su índice de proliferación, éste lo hacía de una forma más marcada que en los pacientes PBO. El porcentaje de pacientes CS que mejoraban más de 25 ó 50% era más del doble que el de PBO. El CS podría tener cierto efecto en algunos pacientes de producir una disminución de la actividad proliferativa de los queratinocitos, y como ya se ha dicho existe algún precedente bibliográfico en éste sentido <sup>(15)</sup>.

### 3.5. SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS

Llama la atención que tanto en el grupo CS como en el PBO la media de los linfocitos CD4 y CD8 de las placas de psoriasis en el momento pre y postratamiento permanezcan casi inalterables (en una cifra alrededor de los 30 linfocitos/CGA). Las medianas apenas disminuyen en 3 y 4 linfocitos por campo, y, sin embargo, el 60% de los pacientes mejora sus parámetros. Esta última discordancia (una media sin mejoría frente a un mayor número de pacientes que mejoran) puede explicarse porque más del 20% de los pacientes empeoró de forma marcada. Sin embargo, si otros parámetros



clásicos como los espesores epidérmicos han mejorado, los linfocitos CD4/8 deberían haber hecho lo mismo.

En el caso concreto de los linfocitos CD4, nos encontramos de nuevo con una cifra inicial pretratamiento inferior a la esperada, y que es casi la tercera parte <sup>(19)</sup>, la mitad <sup>(116)</sup> o simplemente inferior <sup>(63)</sup> a la hallada en trabajos que utilizan una metodología similar con evaluación de respuesta a PUVA ó UVB (en 15, 10 y 9 pacientes sin control por placebo). En esos trabajos se describe una mejoría muy acentuada de las variables clinicopatológicas tras el tratamiento y, sin embargo, uno de los estudios tenía al final una cifra netamente superior y otro una cifra similar a 30 CD4/CGA. Es más, en la piel sana de pacientes psoriásicos se han encontrado medias de 25 CD4/CGA.

Los linfocitos CD8 presentaron unas cifras pretratamiento similares a las ya publicadas <sup>(63)</sup>, pero no mejoraron al final del tratamiento. En las variables CD4 y CD8 hubiera sido deseable demostrar una mejoría y una diferencia con PBO porque, como ya se ha dicho, el infiltrado de linfocitos T (1) es considerado el eje central inmunopatogénico de la placa; (2) es una de las primeros hallazgos histopatológicos que mejora al resolverse la lesión; y (3) era una posible diana de la acción farmacológica del condroitin sulfato.

Las células NK no disminuyeron e, incluso aumentaron levemente su media. Sin embargo, no hubo variación ni diferencias CS-PBO estadísticamente significativas, como se describe en otros trabajos <sup>(19)</sup>. La contribución real de las NK a la patogenia de la psoriasis en la literatura aún no está totalmente clara.

### 3.6. MASTOCITOS

Los mastocitos tampoco tuvieron diferencias significativas pre y postratamiento en CS y PBO, estando esto en concordancia con algunos trabajos <sup>(19)</sup>, pero en clara discordancia en otros <sup>(94)</sup>. Sin que logremos hallar una explicación plausible, un porcentaje netamente mayor de pacientes del grupo PBO presentó disminución de éstas

células. No obstante, existen trabajos en los que el número de mastocitos en la placa de psoriasis es muy superior al de nuestros dos grupos <sup>(49)</sup>.

### 3.7. TORTUOSIDAD VASCULAR

No hubo diferencias CS-PBO en el número de luces de capilar visualizadas en dermis papilar con CD31/CD34. Ambos grupos disminuyeron cerca del 20% o, lo que es lo mismo, casi una luz vascular por papila dérmica (de 5 a 4). La media pretratamiento fue inferior en 2 luces al único trabajo previo encontrado <sup>(19)</sup>, y la media postratamiento de éste fue idéntica a la nuestra. Como ya se dijo, la tortuosidad vascular es la alteración histopatológica de la psoriasis que desaparece más lentamente.

## 4. RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y CORRELACIÓN CLINICOPATOLÓGICA

El condroitín sulfato no ha demostrado un beneficio mayor que el grupo placebo en el tratamiento de la psoriasis en la valoración anatomopatológica, y en la clínica sólo dos subgrupos de valoración clínica presentaron significación estadística. Las interpretaciones a esta aseveración pueden ser varias, y no necesariamente excluyentes entre ellas:

### 4.1. El Codrosan<sup>®</sup> ha obtenido una limitada respuesta clínica y/o patológica.

No queda más remedio que aceptar que una respuesta limitada de la psoriasis al Condrosan<sup>®</sup> podría ser una de las explicaciones a lo acaecido en el ensayo. Como ejemplo, el PASI de los pacientes CS mejoró una media de 34%, y los últimos documentos de consenso españoles definen como falta de respuesta al tratamiento sistémico cuando un paciente no alcanza el PASI50 <sup>(97)</sup> en 3 ó 4 meses y definen respuesta deseable cuando se alcanza el llamado PASI75.

Desde un punto de vista exclusivamente clínico, en la literatura médica hay multitud de ensayos clínicos doble-ciego controlados por placebo, con duración y

muestra similares al nuestro, que investigaron tratamientos tópicos, sistémicos clásicos y biológicos y encontraron disminuciones en la media del PASI más acusadas que nuestro 34%. Ejemplos de esto los encontramos con etanercept (68%), efalizumab (60%), metotrexate + ciclosporina (70%), calcipotriol (63%), o betametasona (80%)<sup>(58, 69, 90)</sup>. Sin embargo, otros decrementos fueron similares o incluso inferiores, como con pielecrolimus (39%), alefacept (41%), antiCD4 (14 a 24%) o IL-10 (17%)<sup>(58, 67)</sup>. Casi todos los ensayos partían de medias del PASI superiores a la nuestra.

En los ensayos clínicos de tratamientos biológicos cada vez se da más importancia al porcentaje de pacientes que alcanzan PASI50 (46% de los pacientes CS en nuestro estudio) o PASI75 (22% de los pacientes CS). Ejemplos de ensayos con porcentajes altos de PASI75 se encuentran con infliximab (63-80%), adalimumab (70%), efalizumab (47%) o etanercept (50-57%)<sup>(26, 69, 73, 90)</sup>. Sin embargo, hay otros estudios con PASI75 con cifras menos exitosas con alefacept (9-33%), etanercept (33%) o efalizumab (25%)<sup>(26, 48, 67)</sup>. Comportamientos similares se encuentran en el PASI50.

La mayor parte de los ensayos mencionados anteriormente tienen a favor la verdad estadística en su comparación del PASI o PGA con grupo placebo (de la que nuestro ensayo adolece), pero tienen otras limitaciones como efectos secundarios, polimedicación, coste elevado, incomodidad de uso, falta de un estudio histopatológico que sea concordante con la clínica o tratar únicamente la psoriasis. En el Condrosan<sup>®</sup> no existen esas últimas limitaciones y existe una mejoría de la enfermedad que uniendo criterios de PASI, OLS, PGA y DLQI podría ser catalogada como ligera o moderada<sup>(110)</sup>. Una diferencia estadística con placebo habría sido muy valiosa en el contexto de ayudar a los pacientes gonartrosicos a controlar su psoriasis. La evaluación clínica sólo pudo encontrar significación estadística frente a PBO en la disminución de la psoriasis plantar y en la mejora parcial del DLQI, lo que abre las puertas a que en el futuro la investigación del fármaco se centre en alguna de ellas. En la última revisión del prospecto de Condrosan<sup>®</sup> realizado por la agencia española del medicamento se incluye el posible efecto beneficioso sobre la psoriasis plantar (Anexo 8).

También debe tenerse en cuenta que contrariamente al resto de fármacos sistémicos, el condroitín sulfato es un fármaco de acción terapéutica lenta, y la valoración de la respuesta quizá deba ser estudiada en un periodo más largo.

Desde un punto de vista anatomopatológico no hemos encontrado una respuesta diferenciada entre CS y PBO, aunque los hallazgos no son discordantes con la serie de 11 pacientes publicada en 2004 <sup>(121)</sup>. Si nuestro ensayo hubiera sido un simple trabajo descriptivo con los 60 pacientes del grupo CS, los tres espesores epidérmicos ( $E_{\max}$ ,  $E_{b-c}$  y  $E_c$ ), el grado de actividad y la tortuosidad vascular habrían tenido disminuciones estadísticamente significativas, y salvo por el índice de proliferación, los resultados serían equiparables a aquel estudio. Pero como ya se ha dicho, existe el consenso de que son los ensayos clínicos los que mejor definen la eficacia de los fármacos.

Sin embargo, casi todos los ensayos aleatorizados doble ciego de la psoriasis con un número de pacientes igual o superior al nuestro no incluyen estudios anatomopatológicos, y nos queda la duda de saber cómo se habrían comportado las variables histopatológicas en esas grandes poblaciones que obtuvieron magníficos resultados clínicos.

De hecho, en la investigación de psoriasis la correlación clínico-patológica no es siempre del 100% ni mucho menos. La evaluación clínica es una medida mixta de intensidad y extensión de la enfermedad de todo el cuerpo, y la biopsia proporciona una visión infinitamente más detallada y objetiva de una zona del cuerpo mucho más pequeña. Es mucha la variación patológica que podemos encontrar entre las diferentes placas y dentro de la misma placa. Lo más frecuente es que la medida de la mejoría clínica sea mayor que la anatomopatológica, y en este sentido encontramos trabajos con mejoras clínicas del PASI de 65 a 75% que mejoran anatomopatológicamente sus espesores epidérmicos, los CD4/CD8 o el índice de proliferación en un 45-50%; que disminuyen sus CLs en un 20% o que bajan el grado de actividad en un 28% <sup>(20, 116, 122)</sup>. Si traspolamos ejemplos como éstos a nuestro estudio, la correlación clínica-patológica con el PASI es similar, y por tanto, nuestro método de medición de las biopsias sería correcto, aunque probablemente echando en falta una mayor disminución del índice de proliferación y exceptuando la estabilidad de las células inflamatorias a nivel postratamiento.

## 4.2 El efecto placebo.

Se calcula que en los ensayos clínicos hasta un 35% de los pacientes pueden manifestar el llamado efecto placebo (EP) <sup>(8)</sup>, consistente en variar el curso de su enfermedad al administrarles una sustancia sin acciones terapéuticas. El EP incluye (1) las expectativas propias del paciente; (2) las instrucciones y actitud del médico; (3) el modo de tratamiento y hasta (4) el color del fármaco.

En el caso de la psoriasis, los investigadores deben tener en cuenta que el grupo placebo puede variar de forma impredecible. Además, el propio curso natural de la psoriasis presenta un amplio abanico de posibilidades como son:

1. Persistencia de las lesiones durante muchos años.
2. Remisiones temporales con o sin exacerbación.
3. Iniciación o agravamiento debido a factores endógenos y exógenos.

Algunos autores han cifrado las remisiones completas en un 40%, y hasta un 29% de los pacientes han expresado haberlas disfrutado sin tratamiento alguno <sup>(24)</sup>. La existencia del EP y el curso caprichoso de la psoriasis son dos buenas razones para que se realicen ensayos clínicos ciegos con placebo, aunque también se ha publicado que el placebo es menos necesario en psoriasis en placas crónica establecida que en otras formas más agresivas de la enfermedad <sup>(110)</sup>.

En un meta-análisis de Spuls y colaboradores <sup>(110)</sup> con 27 grupos placebo, al menos un tercio de estos grupos experimentaba una mejoría clínica de la psoriasis en un rango que va del 11 al 47% (sobrepasando casi todos el 20%). En estas condiciones, la mejora en el 31% del PASI de PBO en nuestro estudio no sería una rareza. El EP en los trabajos de psoriasis debe ser incluso mucho más frecuente, porque los estudios que acaban con una gran respuesta del PBO y por tanto no tienen significación estadística entre brazos no llegan a publicarse. Spuls y colaboradores <sup>(110)</sup> no encuentran diferencias en la respuesta del grupo PBO en cuanto a duración del estudio, número de pacientes, tipo de tratamiento, color del fármaco o severidad inicial de la psoriasis.

Anteriormente se ha dicho que los ensayos suelen carecer de anatomía patológica y, de nuevo nos encontramos con la falta de datos anatomopatológicos en los

trabajos de investigación donde se encontraron mejorías importantes del placebo. No obstante, ya se ha mencionado un ensayo randomizado en el que el grosor epidérmico disminuía en el grupo PBO un 19% <sup>(92)</sup>, por lo que el EP no es exclusivo de la evaluación clínica de un dermatólogo.

Las causas que se han atribuido a de la mejora del grupo PBO en los estudios <sup>(47,</sup>  
<sup>110)</sup> se mencionan a continuación y se explican en el contexto de nuestro estudio:

- Expectativas del paciente: posible en nuestro caso. Se ha mencionado que la psoriasis tiene un gran componente psicológico de empeoramiento y mejora, y las expectativas de un fármaco beneficioso podría mejorar el curso de la enfermedad.
- Expectativas del clínico, que incluye la sobreestimación del PASI al inicio del ensayo o la sobrestimación de la respuesta. En el caso de este ensayoclínico no la creemos posible, porque los resultados clínicos y patológicos han sido equiparables, y no partíamos de pacientes con psoriasis demasiado severas.
- Uso de emolientes: casi todos los trabajos que presentan mejora del PBO permitieron su uso a los pacientes, y nuestro ensayo no es una excepción, y todos los pacientes pudieron disponer de ellos.
- Imposibilidad de saber si la psoriasis que padecían los pacientes a nivel basal estaba o no en el inicio subclínico de una fase de mejora, de empeoramiento o totalmente estable. Esta posibilidad no puede descartarse en ningún estudio de éste tipo.

## 5. OTRAS CONSIDERACIONES

De las conclusiones de este estudio no depende el uso del Condrosan®. Los pacientes del estudio tenían criterios para su uso basándonos exclusivamente en su gonartrosis. Además, los resultados de evaluación de la artrosis (índice de Lequesne, EAV, eficacia del fármaco) fueron, como en otros estudios previos, satisfactorios y significativos estadísticamente. La tolerancia del fármaco fue muy buena y no se observó aumento de los brotes psoriásicos. Al ser el primer ensayo clínico con la doble patología, puede concluirse que el Condrosan® puede usarse con seguridad en los enfermos que padecen de forma concomitante gonartrosis y psoriasis. Este fármaco podría evitar que se desencadenen o exacerben brotes de psoriasis en los pacientes gonartrosicos que tomen antiinflamatorios no esteroideos.

Esta seguridad en el uso del Condrosan® es aún mas importante cuando nos referimos a las terapias sistémicas de la psoriasis. Los tratamientos clásicos muestran un elevado número de efectos secundarios, y los biológicos han empezado a decaer en su fama de seguros cuando se retiró este año el anti-CD11a (efalizumab).

Sin embargo, lo que no podemos concluir con éste ensayo es que el grupo de pacientes estudiado se beneficie claramente de un efecto terapéutico del Condrosan® a la dosis recibida para la psoriasis. Ha existido una mejoría ligera-moderada clínicamente y una mejoría ligera anatomopatológicamente, pero el grupo placebo también la experimentó. Aunque ya se ha mencionado que el efecto placebo es muy común en los ensayos de psoriasis, no tenemos argumentos estadísticos a los que recurrir para decir que la mejoría de los pacientes del grupo que tomó Condrosan® se debe a las propiedades farmacológicas del propio fármaco y que la mejoría de los pacientes del grupo PBO se debe al llamado efecto placebo.

Finalmente, quedan en el aire otros interrogantes que deberán resolverse en futuros trabajos. Dada la heterogeneidad clínica, genética y fisiopatológica de la psoriasis sería lógico pensar que el Condrosan® podría ser beneficioso en algún subgrupo de pacientes psoriásicos. Clínicamente se encontró un área sobre la que el CS puede ser efectivo (psoriasis plantar), pero ninguno de nuestros pacientes fue biopsiado

en la planta del pie. Anatomopatológicamente no se observaron diferencias CS-PBO en ningún subgrupo de peso, historia familiar, PASI inicial, grado inicial de psoriasis o momento de la inclusión en el estudio.

Se plantea otra duda acerca de si una dosis de Condrosan® mayor de 800 mg/día podría haber obtenido mejores resultados. Como el fármaco apenas tiene efectos secundarios podría intentarse una dosis mayor. El CS ejerce su acción principal en el cartílago y, aunque hay descritos efectos cutáneos, parece lógico pensar que para lograr esos efectos pueda ser necesaria mayor dosis. De hecho, en los ensayos clínicos con todo tipo de modalidades de tratamiento de la psoriasis es frecuente usar varios grupos de tratamiento con dosis distintas, y también se podría investigar en ese sentido.

Y también está el tiempo de administración del fármaco, porque 800 mg/día durante 12 semanas son suficientes para mejorar la gonartrosis, pero pueden ser insuficientes para la psoriasis. Es cierto que 12 semanas es prácticamente la media de tiempo de tratamiento en los ensayos clínicos de psoriasis de terapias sistémicas, pero también lo es que el Condrosan® es un fármaco de acción terapéutica lenta. Tiempos mayores de estudio y/o tratamiento podrían darnos información sobre si el Condrosan® puede actuar sobre la frecuencia o intensidad de los brotes en largos periodos de tiempo.



## **CONCLUSIONES**



1. La administración diaria de 800 miligramos vía oral de Condrosan<sup>®</sup> (condroitín sulfato), durante 12 semanas, en pacientes que presentan concomitantemente gonartrosis y psoriasis en placas, no ha logrado demostrar una mejoría que sea estadísticamente significativa en ninguna de las trece variables histopatológicas del estudio cuando se compara con los pacientes que recibieron placebo.
2. Los pacientes del grupo tratado con condroitín sulfato (CS) presentaron al final del periodo de estudio una media de células de Langerhans menor que la del grupo placebo (PBO), observándose una tendencia que rozó la significación estadística ( $p = 0,06$ ).
3. Los pacientes del grupo CS experimentaron disminuciones ligeras de las medias de los espesores epidérmicos (Espesor máximo, Espesor basal-inicio de capa córnea y Espesor de la capa córnea) que fueron similares a las encontradas en el grupo PBO.
4. Los pacientes del grupo CS tuvieron una disminución ligera-moderada del grado de actividad de la psoriasis, levemente mejor que la del grupo PBO pero sin significación estadística. Este parámetro fue el que mejor se correlacionó con la valoración clínica de los pacientes.
5. La valoración del grado de inflamación fue baja de inicio, y apenas varió al final del tratamiento. La paraqueratosis se mantuvo al final del estudio en un gran porcentaje de pacientes de ambos grupos, pero disminuyó más en el grupo CS.
6. El índice de proliferación epidérmico medido con Ki-67 mostró una disminución ligera en el grupo CS y un aumento ligero en el grupo PBO. El número de pacientes con disminuciones moderadas o intensas del Ki-67 fue el doble en el grupo CS que en el grupo PBO.

7. Contrariamente a lo esperado, la determinación inmunohistoquímica de linfocitos CD4, CD8, células NK y mastocitos fue similar en las poblaciones pre y postratamiento de los grupos CS y PBO. En un mayor número de pacientes del grupo PBO disminuyeron los mastocitos.
8. Los anticuerpos CD31 y CD34 mostraron una disminución ligera de la tortuosidad vascular de las papilas dérmicas tanto en el grupo CS como en el PBO.
9. En la evaluación clínica de los pacientes (PASI, PGA, DLQI) hubo una mejoría ligera a moderada o moderada de la psoriasis, tanto en el grupo CS como en el PBO. La correlación clinicopatológica con las variables anatomopatológicas del estudio fue óptima y similar a la descrita en la literatura.
10. El efecto placebo puede haber influido en los resultados y conclusiones finales del estudio.

## **BIBLIOGRAFÍA**



1. Abe1 EA. Diagnosis of drug-induced psoriasis. *Semin Dermatol*. 1992 Dec; 11(4): 169-74
2. Abrams JR, Kelley SL, Hayes E, et al. Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells. *J Exp Med* 2000; 192: 681.
3. Ackerman AB. *Histologic diagnosis of Inflammatory Skin Disease*. Philadelphia: Lea Febiger , 1978:250-6.
4. Alberts B (2002): *Molecular biology of the cell*. 4<sup>th</sup> edition. Garland Science, New York. 1090-1113. "The extracellular matrix of animals"
5. Altman R., Asch e. et al. Development of the criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. *Classification of Osteoarthritis of knee*. *Arthritis Reum* 1986 ;29(8): 1039-1049.
6. Asadullah K, Friedrich M, Hanneken S, et al. Effects of systemic Interleukin-10 therapy on psoriatic skin lesions: histologic, immunohistologic, and molecular biology findings. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 721.
7. Barker JN. The immunopathology of psoriasis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 429-38.
8. Beecher HK. The powerful placebo. *J Am Med Assoc* 1955; 159: 1602-6.
9. Bell LM, Sedlack R, Beard CM y col. Incidence of psoriasis in Rochester, Minn, 1980-1983. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1184-7.
10. Bheritier-Vergnes O, Bermond F, Flatcher V y col. TNF- $\alpha$  enhances phenotypic and functional maturation of human epidermal Langerhans cells and induces IL-12 p40 and IP-10 production. *FEBS* 2005; 579: 3660-8.
11. Boehncke WH, Prinz J, Gottlieb AB. Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006; 33: 1447-51.
12. Bowcock A.M., Barker J. N.. Genetics of psoriasis: The potencial impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 Number 2:551-56.
13. Bucsi L, Poor G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a SYSADOA in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cart* (1998) 6, (Supplement A), 31-36.
14. Carrascosa JM, Pujol R, Daudén E, Hernanz-Hermosa JM, Bordas X, Smandia JA, et al. A prospective evaluation of the cost of psoriasis in Spain (EPIDERMA project: Phase II). *Journal Eur Acad Dermatol Ven* 2006

15. Cook P. W., Mattox P. A., Keeble W. W., Shipley G. D.. "Inhibition of autonomous human keratinocyte proliferation and amphiregulin mitogenic activity by sulfated polysaccharides". In *Vitro Cell Dev Biol.* 1992 Mar; 28A: 218-222.
16. Choi j., Koo Y. M.. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 Number 2:557-61.
17. Cumberbatch M, Minal S, Dearman RJ y col. Impaired Langerhans cell migration in psoriasis. *J Exp Med* 2006; 203: 953-60.
18. Czametzki BM, Wüllenweber I. Modulatory effects of glycosaminoglycans and histamine on lymphocyte mitogenesis. *Skin Pharmacol* 1989; 2: 10-14.
19. De Eusebio E. Contribución al estudio del sistema inmune asociado a la piel en pacientes con Psoriasis. Modulación por Fototerapia. Tesis Doctoral. Universidad de Alcalá de Henares, 2003.
20. Elias AN, Goodman MM, Liem WH, Barr RJ. Propylthiouracil in psoriasis: results of an open trial. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 78.
21. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA* 1986; 256: 3110.
22. Evstafev VV. The use of a heparin ointment in combination with dimexide in treating Psoriasis. *Vestn Dermatol Venerol.* 1989;(9):71-2.
23. Farber EM, Nall L. Epidemiology: Natural history and Genetics. en *Psoriasis 3<sup>a</sup> edición*. Editores Roenigk HR Jr y Maibach HI. Marcel Dekker, 1998; 107-57.
24. Farber EM, Nall L. The natural history of psoriasis in 5600 patients. *Dermatologica* 1974; 148: 1-18.
25. Farber EM, Rein G, Lanigan SW. Stress and psoriasis: psychoneuroimmunologic mechanisms. *Int J Dermatol* 1991;30:8-12.
26. Farhi D, Dupin N. Biologic therapies in the treatment of psoriasis. *Presse Med* 2009;35: 832-843.
27. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assesment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (suppl II): ii65-ii68.
28. Feldman SR, Pearce DJ. "Treatment of psoriasis" en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Editor R. Dellavalle.
29. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000;133:635-46.



30. Ferenzi K, Burack L, Pope M, Krueger JG, Austin LM. CD-69, HLA-DR and the IL-2R identify persistently activated T cells in psoriasis vulgaris lesional skin: blood and skin comparisons by flow cytometry. *J Autoimmun* 2000; 14: 63-78.
31. Ferrándiz C. Psoriasis. En: Ferrándiz, *Dermatología Clínica*. Madrid: Mosby-Doyma S, 1996:149-56.
32. Ferrándiz C., Bordas X., García-Patos V., Puig S, Pujol R., Smandía A.. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma project: phase 1). *J Eur Acad dermatol Venerol* (2001) Vol.15, Issue 1, pp. 20-23.
33. Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA. Psoriasis of early and late onset: A clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 867-73.
34. Fleisch AM., Merlin C., Imhoff A., Hodier J., Kissling R. A one-year randomized, double-blind, placebo-controlled study with oral chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cart* (1997) 5, (Supplement A), 9:70.
35. Gaston L, Lassonde M, Bernier-Buzzanga, et al. Psoriasis and stress: A prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 82-5.
36. Gladman DD, Anhorn KA, Schacter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13:586.
37. Gniadeck R, Zachariae C, Calverley M. Trends and developments in the pharmacological treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(6):401-10.
38. Gordon KB, Bonish BK, Patel T y col. The tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitor adalimumab rapidly reverses the decrease in epidermal Langerhans cell density in psoriatic plaques. *Br J Dermatol* 2005; 153: 945-953.
39. Gottlieb AB, Grossman RM, Khandke L, et al. Studies of the effect of cyclosporine in psoriasis in vivo: combined effects on activated T lymphocytes and epidermal regenerative maturation. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 302.
40. Gottlieb AB, Krueger JC, Wittkowski K, Dedrick R, Walicke PA, Garovoy M. Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease. Immunobiologic and clinical effects of treatment with multiple doses of efalizumab, an anti-CD11a antibody. *Arch Dermatol* 2002; 138: 591.
41. Griffin TD, Lattanand A, Van Sott EJ. Clinical and histologic heterogeneity of psoriatic plaques. *Arch Dermatol* 1988;124:216-220.
42. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263.

43. Griffiths CE., Voorhees JJ. Psoriasis, T cells and autoimmunity. *J R Soc Med* 1996; 89:3 15-19.
44. Hageman I, Proksch E. Topical treatment with urea reduces epidermal hyperproliferation and induces differentiation in psoriasis. *Acta Dermatol Venereol* 1996; 76: 353-6.
45. Hardingham T. Chondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthritis Cart* (1998) 6, (Supplement A), 3-5.
46. Hernanz JM. “Psoriasis. Tratamientos sistémicos clásicos” en “Psoriasis. Situación actual y perspectiva”. Editor JC Moreno Giménez.
47. Hick J, Feldman S. Eligibility creep: A cause for placebo group improvement in controlled trials of psoriasis treatments. *J Am Acad Dermatol*; 57: 972-76.
48. Huang PH, Liao YH, Tseng YH y col. Clinical effectiveness and safety experience in the treatment of patients with moderate-to-severe experience in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Veneorol* 2008; 22: 923-30.
49. Jiang WY, Chattedee AD, Raychaudhuri SP y col. Mast cell density and IL-8 expression in nonlesional and lesional psoriatic skin. *Int J Dermatol* 2001; 40: 699-703.
50. Jobling RG. Psoriasis — a preliminary questionnaire study of sufferers subjective experience. *Clin Exp Dermatol* 1976; 1: 233-6.
51. Johnson-Huang LM, McNutt NS, Krueger JG, Lowes MA. Cytokine-producing dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory skin diseases. *J Clin Immunol* 2009; 29: 247-56
52. Jordan KM. Arden NK, Doherty M, y col; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR. Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec;62(12):1 145-55.
53. Kadunce DP, Krueger GG. Pathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin* 1995; 13: 739-49.
54. Kaplan ED, Holbrook KA. Dynamic expression patterns of tenascin, proteoglycans, and cell adhesion molecules during human hair follicle morphogenesis. *Dev Dyn*, 1994; 199: 141-155.
55. Koek MB, Buskens E, van Weelden H, Steegmans PH, Bruijnzeel-Koomen CA, Sigurdsson V. Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for mild to severe psoriasis: pragmatic multicentre randomised controlled non-inferiority trial (PLUTO study). *BMJ*. 2009 May 7;338.

56. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol clin* 1996; 14 (3): 485-96.
57. Krenacs L, Tiszaalvicz L, Drenacs T, Boumsell L Immunohistochemical detection of CD1a antigen in formalin-fixed an paraffin-embeded tissue sections with monoclonal antibody O10. *J Pathol* 1993;171:99-104.
58. Kreuter A, Sommer A, Jun J. 1% Pimecrolimus, 0.005% Calcipotriol, and 0.1% Betamethasone in the Treatment of Intertriginous Psoriasis.A Double-blind, Randomized Controlled Study. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1138-43.
59. Krueger JC, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: currente concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(suppl II): ii30-ii36.
60. Krueger GG, Duvic M. Epidemiology of psoriasis: Clinical issues. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 14S-8S.
61. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: S94-100.
62. Krueger JG, Koo J., Lebwohl M., Menter A., Stem R. S. Roistad T.. The impact of psoriasis on quality of life :results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient memebership survey. *Arch Dermatol* 2001, 13 7:280-284.
63. Krueger JG, Wolfe JT, Nabeya RT, et al. Successful ultraviolet B treatment of psoriasis is accompanied by a reversal of keratinocyte pathology and by selective depletion of intraepidermal T cells. *J Exp Med* 1995; 182: 2057.
64. Kwan S., Pelletier JP., Vergés J. et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis sunchondral bone osteoblasts : a basic science study. *Arthritis Research and threrapy*: Published on line in Nov 2007.
65. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis; epidemiology, clinical features and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005;64 (Suppl II): ii18-ii23.
66. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 649-61.
67. Lebwohl M, Christophers E, Langley R. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular Alefacept in Patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003;139:719-727.
68. Leeb F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J. S. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatrment of osteoarthritis. *J Rheum* (2000) 27, 1: 205-211.
69. Leonardi C, Menter A, ,Hamilton T y col. Efalizumab: results of a 3-year continuous dosing study for the long-term control of psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 1107-16.

70. Lequesne MG, Maheu E. Clinical and radiological evaluation of hip, knee and hand osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res.* 2003 Oct;15(5):380-90.
71. Li WV, Kapadia SB, Sonmez-Alpan E, Swerdlow SH. Immunohistochemical characterization of mast cell disease in paraffin sections using tryptase, CD68, Myeloperoxidase, lysozyme, and CD20 antibodies. *Mod Pathol* 1996;9:982-8.
72. Lowes MA, Chamian F, Abello MV y col. Increase in TNF- $\alpha$  and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 19057-62.
73. Mahiques L, Martínez-Menchón T, Sánchez JL y col. Treatment of severe refractory psoriasis with infliximab. *Med Clin (Barc)* 2004;123: 657-8.
74. Maneiro E., Fernández Sueiro J. L., Lerna B., de Toro F. J., Galdo F., Blanco F.. Efecto de condroitín sulfato sobre la producción de óxido nítrico por condrocitos humanos artrósicos. *Rev Esp Reumatol* (2001) 28, 1: 12-17.
75. Mazzotti A, Picardi A., Sampogna F., Sera F., Pasquini P., Abeni D., and The IDI multipurpose psoriasis research on vital experiences (improve) study group.. Sensitivity of the Dermatology Life Quality index to clinical change in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* (2003) Vol. 143, Issue 2, pp. 318-322.
76. McCarty MF. Glucosamine for psoriasis? *Med Hypotheses* 1997; 48:437-41.
77. McMichael AJ, Griffiths CE, Talwar HS y col. Concurrent application of tretinoid (retinoid acid) partially protects against corticosteroid-induced epidermal atrophy. *Br J Dermatol* 1996; 135: 60-64.
78. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 272.
79. Michel B, Vignon E, de Vatharie F, Frey D, Hauselmann HJ, Stucki G, Bruhimann P, Uebelhart D. Oral chondroitin sulfate in knee OA patients: radiographic outcomes of a 2-year prospective study. *Osteoarthritis Cart* 2001, 9 (supplement B), LA2.
80. Mitsuyama S., Tanaka S., Urushizaki F., Yoshida T., Ito A., Mori Y. .“Effects of glycosaminoglycan polysulfate on extracellular matrix metabolism in human skin cells”. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1994 Feb; 83 (2): 179-93.
81. Mobini N, Toussaint S, Kamino H. “Noninfectious erythematous, papular, and squamous diseases” en *Lever’s histopathology of the skin*, 10ª edición. Editor D. Elder.
82. Monfort J, Pelletier JP, García-Giralt N y col. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulfate on osteoarthritis articular tissues. *Ann Rheum Dis.* Published on line 20 jul 2007.

83. Morreale P., Manopulo R, Galati M., Boccanera L., Saponati G., Bocchi L.. Comparison of the antinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* (1996) Vol.23, No.8: 1385- 1391.
84. Moy E, Husni ME, Schur P, Qureshi AA. Multidisciplinary evaluation of patients with psoriasis presenting with musculoskeletal pain: a dermatology: rheumatology clinic experience. *Br J Dermatol* 2007;157:1050–1.
85. Mrowietz U, Elder JT, Barrer J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 309-19.
86. Munro WJ. Note sur l'histopathologie du psoriasis. *Ann Dermatol Syph* 1898;9:961-7.
87. Nicoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004; 113: 1664.
88. Oh CJ, Das KM, Gottlieb AB. Treatment with anti-tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2000 May;42(5 Pt 1):829-30.
89. Onuma S. Immunohistochemical studies of infiltrating cells in early and chronic lesions of psoriasis. *J Dermatol*. 1994; 21:223-32.
90. Paller AS, Siegfried EC, Langley RC y col. Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. *N Eng J Med* 2008; 358: 241-251.
91. Panayi G. Immunology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ballieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 419.
92. Papp K, Bissonnette R, Krueger JG y col. The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti CD-11a monoclonal antibody. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 665-74.
93. Perrot SB, Murray AH, Lowe J, Mathieson. The psychosocial impact of psoriasis: physical severity, quality of life and stigmatization. *Physiol Behav* 2000; 70: 567.
94. Pestelli E, Caproni M, Giomi B y col. Cetirizine reduces the number of tryptase-positive mast cells in psoriatic patients: a double-blind controlled study. *Int J Tissue React* 2001; 23: 97-103.

95. Prignano F, Ricceri F, Bianchi B, Lotti T. Quantity, distribution and immunophenotypical modification of dendritic cells upon biological treatments in psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22: 379-87.
96. Puig Sanz L. "Formas de valoración de la psoriasis". en "Psoriasis. Situación actual y perspectiva". Editor JC Moreno Giménez.
97. Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM, López-Esteban JL, Moreno JC, Sánchez-Carazo JL, Vanaclocha F, Vázquez-Veiga H. Documento de consenso sobre la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada/grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100:277-86.
98. Ragaz A, Ackerman AB. Evolution, maturation and regression of lesions of psoriasis. New observations and correlation of clinical and histologic findings. *Am J Dermatol* 1979;1:199-214.
99. Rapp SR, Feldman SR. The promise and challenge of new biological treatments for psoriasis: how do they impact quality of life? *Dermatol Therapy* 2004; 17: 376-382.
100. Ribera M, Mirada A, Spa C y col. Encuesta sobre la psoriasis realizada a dermatólogos españoles. *Piel* 2005; 20: 107-11.
101. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (Suppl A): 14-21.
102. Salonen S-H on behalf of the EUOPSO Patient Survey Study Group. The EUOPSO psoriasis patient survey study: treatment history and satisfaction reported by 17,990 members of the European Psoriasis Patient Associations. [www.euopso.org/docs/patient](http://www.euopso.org/docs/patient).
103. Santamaria-Babi LF. CLA(+) T cells in cutaneous diseases. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 13-8.
104. Sarmiento E., Manapat BHD., Salido EO. The efficacy of chondroitin sulfate in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Osteoarthritis Cart* (1999) 139: S35.
105. Sauter B, Foedinger D, Sternickzy B, Wolff K, Rappersberger K. Immunoelectron microscopic characterization of human dermal lymphatic microvascular endothelial cells. *J Histochem Cytochem* 1998;46:165-76.
106. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 antigen, a cell cycle and tumor growth marker. *Pathol Biol* 1991;39:1020-8.

107. Seyger MM, van der Born, Schalkwijk y col. Altered distribution of heparin sulfato in psoriasis. *Acta Dermatol Venereol* 1997; 77: 105-9.
108. Smetsers T, van de Westerlo E, ten Dam G et al. Human single-chain antibodies reactive with native chondroitin sulphate detect chondroitin sulphate alterations in melanoma and psoriasis. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 707-16.
109. Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER: Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población española . Ed: Merck, Sharp & Dohme, España, 2001.
110. Spulls PI, Witkamp L, Bossuyt PM, Bos JD. The course of chronic plaque-type psoriasis in placebo groups of randomized controlled studies. *Arch Dermatol* 2004; 140: 338-344.
111. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004; 151 (supp. 69): 3-17.
112. Tsankov N, Angelova I., Kanzandjeva J.. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2000 May-Jun; (3): 159-65.
113. Tumova S, Woods A, Couchman JR. Heparan sulphate proteoglycans on the cell surface: Versatile coordinators of cellular function. *Int J Biochem Cell Biol* (2000) 32: 269-288.
114. Uebelhart D, Thonar E. J.-M.A., Delmas P.D., Chantaine A., Vignon E.. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cart* (1998) 6, (Supplement A), 39-46.
115. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R., Roth M., Rouvinez de Rossi E., et al. Oral chondroitin 4&6 sulfate in knee osteoarthritis: Effects of a cyclic administration over one year. *Ann Rheum Dis* (Abstracts 1999), 1229: 288.
116. Vallat VP, Gilleaudeau P, Battat L, et al. PUVA bath therapy strongly suppresses immunological and epidermal activation in psoriasis: a possible cellular basis for remittive therapy. *J Exp Med* 1994; 180: 283.
117. Valverde J, Mestanza M, Asenjo C. Psoriasis relacionada a vulnerabilidad psiquiátrica. *Folia Dermatol* 2005; 16: 119-122.
118. Verbruggen G, Goemaere S, Veys E.M. Chondroitin sulfate: S/DMOAD in the treatment of finger joint osteoarthritis. *Osteoarthritis Cart* (1998) 6, (Supplement A): 37-38.

119. Verbruggen G., Goemaere S., Veys E. M.. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of S/DMOAD. *Clinical Rheumatology* (2002) 21(3): 231-243.
120. Vergés J, Montell E, Herrero M, Perna C, Cuevas J, Pérez M, Möller I. Clinical and histopathological improvement of psoriasis in patients with osteoarthritis treated with chondroitin sulfate: report of 3 cases. *Med Clin (Barc)*. 2004 Nov 27; 123(19):739-42.
121. Vergés J, Montell E, Herrero M, Perna C, Cuevas J, Pérez M, Möller I. Clinical and histopathological improvement of psoriasis with oral chondroitin sulfate: a serendipitous finding. *Dermatol Online J*. 2005 Mar 1;11(1):31.
122. Werner B, Bresch M, Brenner FM, Lima HC. Comparative study of histopathological and immunohistochemical findings in skin biopsies from patients with psoriasis before and after treatment with acitretin. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 302–310.
123. Westgate GE, Messenger AG, Watson LP, Gibson WT. Distribution of proteoglycans during the hair growth cycle in human skin. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 191-195.
124. Zachariae R, Oster H, Bjerring P. Effects of psychologic intervention on psoriasis: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:1008-15.
125. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:515–519.



## **ANEXOS**



## ANEXO 1: INDICE DE ACTIVIDAD Y SEVERIDAD DE LA PSORIASIS PSORIASIS ACTIVITY SEVERITY INDEX (PASI)

El PASI valora el eritema, la induración y la descamación de las lesiones por separado, en diferentes zonas del cuerpo, (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores incluyendo glúteos) y las relaciona con el área afectada en cada una de ellas.

Para ello se usa una fórmula en la que se asigna a **cada área un porcentaje** de la superficie corporal total (también se puede expresar en forma decimal con respecto a la unidad): a la cabeza, un 10%; a las extremidades superiores, un 20%; al tronco, un 30%, y a las extremidades inferiores, un 40%.

Además valora el **eritema (E)**, la **infiltración (I)** y la **descamación (D)** de las lesiones en una escala de 0 a 4, en la que **1** es leve, **2**, moderado, **3** marcado y **4** muy marcado o grave. La extensión ó **Área (A)** de las lesiones en la zona determinada se valora de 0 a 6, siendo **0** la ausencia; **1** (0 a < 10%); **2**, (10 a < 30%); **3**, (30 a < 50%); **4**, (50 a 70%), **5**, (70 a < 90%), y **6**, (90 a 100%).

La fórmula con la que se calcula el PASI (**de 0 a 72**) viene dada por:

$$\text{PASI} = 0,1 \times (\text{Ec} + \text{Ic} + \text{Dc})\text{Ac} + 0,2 \times (\text{Es} + \text{Is} + \text{Ds})\text{As} + 0,3 \times (\text{Et} + \text{It} + \text{Dt})\text{At} + 0,4 \times (\text{Ei} + \text{Ii} + \text{Di})\text{Ai}$$

Psoriasis Area and Severity Index (PASI); a quantitative rating scale for measuring the severity of psoriatic lesions based on area coverage and plaque appearance. Please complete **all** sections of the table and shade in the affected areas on the body diagrams below.

Plaque characteristic	Rating score	Body region (and weighting factor)			
		Head	Upper Limbs	Trunk	Lower Limbs
Erythema	0 = None				
	1 = Slight				
Thickness	2 = Moderate				
	3 = Severe				
Scaling	4 = Very severe				
Add together each of the 3 scores for each of the body regions to give 4 separate sub totals.					
Sub Totals		A1=	A2=	A3=	A4=
Multiply each sub total by amount of body surface area represented by that region i.e. A1 x 0.1 for head, A2 x 0.2 for upper limbs, A3 x 0.3 for trunk, A4 x 0.4 for lower limbs to give a value B1, B2, B3 and B4 for each body region respectively					
		A1 x 0.1 = B1	A2 x 0.2 = B2	A3 x 0.3 = B3	A4 x 0.4 = B4
		B1=	B2=	B3=	B4=
Degree of involvement as % for each body region affected; (score each region with score between 0–6)	0 = None				
	1 = 1–9%				
	2 = 10–29%				
	3 = 30–49%				
	4 = 50–69%				
	5 = 70–89%				
For each body region multiply sub total B1, B2, B3 and B4 by the <u>score</u> (0–6) of the % of body region involved to give 4 subtotals C1, C2, C3 and C4					
		B1 x score = C1	B2 x score = C2	B3 x score = C3	B4 x score = C4
		C1=	C2=	C3=	C4=
The patient's PASI score is the sum of C1+C2+C3+C4				PASI=	

**ANEXO 2:** Mejora global dinámica realizada por el médico. *Dynamic Physician's global assessment of improvement (PGA)*

Este índice sirve para determinar la respuesta global de las lesiones a la terapia en comparación con el aspecto que presentaban antes de iniciarse el tratamiento, en la visita de inclusión (V0).

Las puntuaciones se establecen partir de fotografías tomadas en la visita V0. Esa puntuación debe reflejar como mínimo el eritema, descamación, grosor de las placas y superficie afecta

Categoría	Porcentaje de mejora	Descripción de la categoría
Aclarado	100%	Remisión de todos los signos con respecto a las condiciones basales a excepción de manifestaciones residuales como un ligero eritema
Excelente	75-99%	Mejora de todos los signos clínicos comparados con las condiciones basales a excepción de las manifestaciones residuales como un ligero eritema
Bien	50-74%	Mejora de todos los signos y síntomas en comparación con las condiciones basales
Débil	25-49%	Mejora de todos los signos y síntomas en comparación con las condiciones basales
Leve	1-24%	Mejora de todos los signos y síntomas en comparación con las condiciones basales
Sin cambios		Los signos y síntomas de la enfermedad no han cambiado con respecto a las condiciones basales
Empeoramiento		Los signos y síntomas de la enfermedad han empeorado con respecto a las condiciones basales

### ANEXO 3: Escala general de lesiones de la psoriasis. *Overall Lesion Scale (OLS)*

Puntuación	Categoría	Descripción
0	Blanqueado	<u>Grosor de las placas = 0</u> (no existe elevación anormal de la piel) <u>Descamación = 0</u> (no hay descamación) <u>Eritema <math>\pm</math></u> (hiperpigmentación, máculas pigmentadas, coloración rosada o rojiza apenas perceptible)
1	Mínimo	<u>Grosor de las placas <math>\pm</math></u> (puede que exista pero es difícil determinar la existencia de un engrosamiento de la piel anormal) <u>Descamación <math>\pm</math></u> (superficie seca con algo de coloración blanquecina) <u>Eritema ligeramente rojizo</u>
2	Medio	<u>Grosor de las placas leve</u> (engrosamiento leve pero perceptible de bordes poco definidos) <u>Descamación en finas escamas</u> (escamas finas cubriendo parcialmente o la mayoría de las lesiones) <u>Eritema ligeramente rojizo</u>
3	Moderado	<u>Grosor de las placas moderado</u> (engrosamiento moderado de bordes rugosos) <u>Descamación más gruesa</u> (descamación gruesa que cubre la mayoría de las lesiones) <u>Eritema moderado</u> (coloración rojiza)
4	Severo	<u>Grosor de las placas marcado</u> (elevación marcada de bordes definidos) <u>Descamación gruesa</u> (descamación gruesa y poco densa cubre la mayoría de las lesiones) <u>Eritema severo</u>
5	Muy severo	<u>Grosor de las placas muy marcado</u> (Elevación muy marcada con bordes pronunciados) <u>Descamación muy gruesa</u> (descamación gruesa y densa cubriendo la mayoría o todas las lesiones; superficie rugosa) <u>Eritema muy severo</u> (coloración extremadamente roja y oscura)

No es necesario que los tres criterios se cumplan estrictamente para asignar la puntuación. En algunos casos por ejemplo, dominará o bien la descamación o el eritema. En esos casos, la puntuación se deberá basar en una combinación entre la determinación del engrosamiento y de la otra característica dominante (eritema o descamación). El engrosamiento de la placa es el signo más característico de la patología por lo que debe ser el parámetro principal para realizar la puntuación en aquellos casos en los que sea dudosa la puntuación que se debe asignar.

## ANEXO 4: Índice de calidad de vida dermatológico. *Dermatology Live Quality Index (DLQI)*

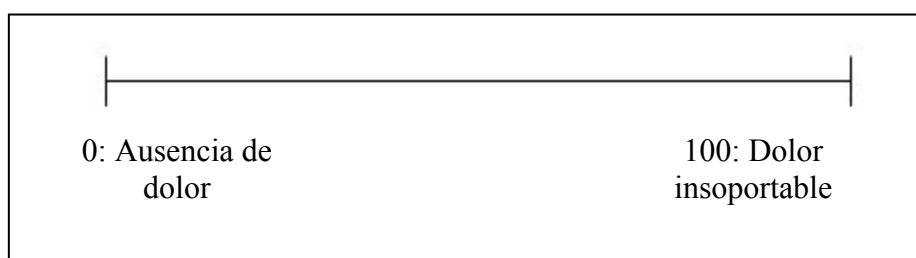
Se contesta sobre los problemas de piel de los últimos 7 días

1	Durante los últimos 7 días, ¿ha sentido <b>picor, dolor o escozor</b> en la piel?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2	Durante los últimos 7 días, ¿se ha sentido <b>incómodo/a o cohibido/a</b> debido a sus problemas de piel?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3	Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel para hacer la <b>compra</b> u ocuparse de la <b>casa</b> (o del <b>jardín</b> )?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
4	Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en la elección de la <b>ropa</b> que lleva?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
5	Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en cualquier actividad <b>social</b> o <b>recreativa</b> ?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
6	Durante los últimos 7 días, ¿ha tenido dificultades para hacer <b>deporte</b> debido a sus problemas de piel?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>

7	Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han impedido totalmente <b>trabajar</b> o <b>estudiar</b> ?	Sí No	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
	Si la respuesta es "No": Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su <b>trabajo</b> o en sus <b>estudios</b> ?	Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8	Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han ocasionado dificultades con su <b>pareja, amigos íntimos</b> o <b>familiares</b> ?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
9	Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su <b>vida sexual</b> ?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
10	Durante los últimos 7 días, ¿el <b>tratamiento</b> de su piel le ha ocasionado problemas, por ejemplo ocupándole demasiado tiempo o ensuciando su domicilio?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>

**ANEXO 5:** Escala Analógica Visual de Huskisson (**EAV**). *Huskisson's Visual Analogue Scale (VAS)*.

El paciente valora su dolor de ausente (0) a insoportable (100)



**ANEXO 6:** Grado radiográfico de artrosis de **Kellgren y Lawrence**

<b>Grado</b>	<b>Clasificación</b>	<b>Descripción</b>
0	Normal	Sin síntomas de artrosis
1	Dudoso	Indicios de osteofitos
2	Mínimo	Osteofitos definidos
3	Moderado	Estrechamiento moderado del espacio articular
4	Severo	Espacio articular muy estrecho, con esclerosis subcondral

Fuente: [www.Bioibérica.es](http://www.Bioibérica.es)

## Anexo 7: Índice algofuncional de Lequesne

### DOLOR O MOLESTIAS

#### Por la noche en cama

Ninguno o insignificante.....	0
Sólo al moverse o en ciertas posturas.....	1
Sin moverse.....	2

#### Duración de la rigidez o dolor por la mañana después de levantarse

1 minuto o menos.....	0
Más de 1 minuto pero menos de 15 minutos.....	1
15 o más.....	2

Estar de pie durante 30 minutos aumenta el dolor..... 0 (No)      1 (Si)

#### Dolor al andar

Ningún dolor.....	0
Sólo después de andar cierta distancia.....	1
Poco después de empezar a andar.....	2

#### Dolor o molestias al levantarse, después de estar sentado, sin la ayuda de los brazos

0 (No)      1 (Si)

### MÁXIMA DISTANCIA QUE CAMINA

Sin limitación.....	0
Limitado, pero más de 1 kilómetro.....	1
Alrededor de 1 kilómetro (aproximadamente 15 minutos).....	2
De 500 a 900 metros (aproximadamente de 8 a 15 minutos).....	3
De 300 a 500 metros.....	4
De 100 a 300 metros.....	5
Menos de 100 metros.....	6
<i>Si además utiliza (añadir 1 ó 2 puntos)</i>	
Con un bastón o muletas.....	+1
Con dos bastones o dos muletas.....	+2

A partir de aquí responda con el número que mejor describa su situación actual. Marque un número entre 0 y 2 (0-2)

### ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA

¿Puede subir un piso por las escaleras?	(0-2)
¿Puede bajar un piso por las escaleras?	(0-2)
¿Puede ponerse en cuclillas?	(0-2)
¿Puede caminar por un terreno irregular?	(0-2)

(0 = Fácilmente)(0.5 ó 1 ó 1.5 = Sí, con alguna, bastante o mucha dificultad)(2 = Imposible)

Puntuación total (suma de todos los ítems)      (   )



## Anexo 8: Ficha técnica del Condrosan

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** CONDROSAN 400 mg cápsulas duras. CONDROSAN 400 mg granulado solución oral.

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada cápsula o sobre contiene: Condroitín sulfato, 400 mg. Cada sobre contiene: Sorbitol (E-420), 1.335 mg, sacarina sódica (1,34 mg de sodio) y amarillónaranja S (E-110), 1 mg Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura. Granulado para solución oral.

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

CONDROSAN está indicado en el tratamiento sintomático de la artrosis.

#### **4.2 Posología y forma de administración**

*Adultos (incluyendo ancianos):*

La dosis recomendada de CONDROSAN es de 800 mg /día por lo que se tomarán 2 cápsulas o sobres al día, preferiblemente en una sola toma (2 sobres ó 2 cápsulas a la vez) durante al menos 3 meses. No obstante, en pacientes con sintomatología inflamatoria importante, podrá iniciarse el tratamiento con una dosis de 1.200 mg (3 cápsulas o sobres al día en una sola toma o en dos tomas) durante las primeras 4 ó 6 semanas, para seguir con 800 mg hasta completar el periodo de administración de al menos 3 meses. CONDROSAN se administrará como mínimo durante 3 meses tras los cuales se podrá realizar , dependiendo de la sintomatología del paciente, un periodo de descanso de 2 meses, dado el efecto remanente del producto, para posteriormente volver a reiniciar el tratamiento siguiendo el mismo ciclo.

*Niños y adolescentes:*

Condrosan no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

*Insuficiencia renal:*

Se dispone de experiencia limitada en la administración de CONDROSAN en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución (Ver sección 4.4).

*Insuficiencia hepática:*

No se dispone de experiencia en la administración de CONDROSAN en pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución (Ver sección 4.4).

CONDROSAN puede tomarse antes, durante, o después de la comida. Es recomendable que los pacientes que suelen presentar intolerancia gástrica a los medicamentos en general lo tomen después de la comida. Las cápsulas deben tomarse sin masticar y con una cantidad suficiente de líquido. En cuanto a la toma en sobres, debe verse el contenido de los sobres en un vaso y disolverlo en un poco de agua antes de su administración.

#### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

La presentación de CONDROSAN en sobres contiene sorbitol (E-420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar CONDROSAN en sobres.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

*Insuficiencia cardíaca y/o renal:* En muy raras ocasiones (<1/10.000) en estos pacientes se ha descrito algún caso de edema y/o retención de agua. Este fenómeno, puede ser atribuido al efecto osmótico de condroitín sulfato. *Insuficiencia hepática:* No se dispone de experiencia en la administración de CONDROSAN en pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución. En toda la investigación clínica y la farmacovigilancia realizada a la dosis recomendada no se ha detectado ningún efecto a nivel plaquetar. No obstante, en rata y a dosis muy superiores a las recomendadas, 50 mg/kg/día (lo que equivaldría a 4.000 mg en humanos /día), se ha observado que puede existir una ligera actividad antiagregante plaquetaria, por lo que se tendrá en cuenta en casos de utilización concomitante con antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, clopidrogel, ditazol, triflusal y ticlopidina). La presentación de CONDROSAN en sobres puede producir reacciones alérgicas porque contiene como excipiente amarillo-naranja S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. La presentación de CONDROSAN en sobres puede producir un efecto laxante porque contiene 1,335g de sorbitol por sobre. Valor calórico 2,6 Kcal/g sorbitol. La presentación de CONDROSAN en sobres contiene 58,5 mmol (1,34 mg) de sodio por sobre. Lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones

En caso de utilización concomitante con antiagregantes plaquetarios ver sección 4.4.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

*Embaraz:* No existen datos suficientes sobre la utilización de condroitín sulfato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes para determinar las reacciones en el embarazo y/o desarrollo embrional, fetal o postnatal. Por tanto, CONDROSAN no debe utilizarse durante el embarazo. *Lactancia:* No existe información disponible sobre la excreción de condroitín sulfato a través de la leche materna. Por ello, y debido a la falta de información de seguridad para el recién nacido, no se recomienda la utilización de CONDROSAN durante la lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

A continuación se citan, clasificadas por órganos y sistemas, las reacciones adversas experimentadas con CONDROSAN y catalogadas como “raras” (>1/10.000, a <1/1.000), que generalmente no requieren la suspensión del tratamiento, o “muy raras” (<1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

*Trastornos gastrointestinales* Raras: Náuseas, alteraciones gastrointestinales. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración* Muy raras: Edema, retención de agua (ver sección 4.4). *Trastornos del sistema inmunológico* Muy raras: Reacción de tipo alérgico.

#### **4.9 Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis. Basándonos en los resultados obtenidos de toxicidad aguda y crónica no son de esperar síntomas tóxicos, incluso tras una dosificación elevada.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos, código ATC: M01AX. Condroitín sulfato, principio activo de CONDROSAN, pertenece a la clase de los polisacáridos, incluidos en el grupo de los glicosaminoglicanos. Condroitín sulfato es uno de los principales elementos constitutivos del cartilago, que se une a una proteína central, constituyendo el llamado proteoglicano, que confiere al cartilago sus propiedades mecánicas y elásticas. La actividad terapéutica de condroitín sulfato en pacientes artrósicos es debida a una actividad antiinflamatoria a nivel de los componentes celulares de la inflamación (*in vivo*), a la estimulación de la síntesis de proteoglicanos (*in vitro*) y ácido hialurónico endógenos (*in vivo*) y a la disminución de la actividad catabólica de los condrocitos (*in vivo*) inhibiendo algunas enzimas proteolíticas (colagenasa, elastasa, proteoglicanasa, fosfolipasa A2, Nacetilglucosaminidasa, etc.) (*in vitro*, *in vivo*) y la formación de otras sustancias que dañan el cartilago (*in vitro*). Condroitín sulfato también es capaz de modular la activación de NF-κB, inhibiendo la translocación nuclear de esta proteína, implicada en determinados procesos inflamatorios crónicos. Los ensayos clínicos en pacientes artrósicos demuestran que el tratamiento con condroitín sulfato produce una disminución o desaparición de los síntomas de la enfermedad artrósica, como son el dolor y la impotencia funcional, mejorando el movimiento de las articulaciones afectadas, con un efecto que perdura durante 2 ó 3 meses después de la supresión del tratamiento. En un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble ciego, en un total de 1583 pacientes con artrosis de rodilla, (NIH, USA; N Engl J Med 354;8;2006) se estudió el efecto de 5 tratamientos (500 mg glucosamina 3 veces día; 400 mg condroitín sulfato 3 veces día; 200 mg celecoxib día; 500 mg glucosamina + 400 mg condroitín sulfato 3 veces día; placebo) sobre la reducción del dolor durante 6 meses. Los resultados mostraron que glucosamina (64,0%), condroitín sulfato (65,4%) o la combinación de ambos (66,6%), no produjeron una reducción significativa del dolor respecto a placebo (60%) en toda la población del estudio. Los investigadores manifestaron que esta falta de respuesta podría ser debida a que la mayoría de los pacientes presentaba dolor leve (por tanto, poca capacidad de discernir mejoría en el dolor) y a una respuesta del placebo muy superior (60%) a la esperada (35%). No obstante, un análisis exploratorio en el subgrupo de pacientes con dolor moderado a grave, podría sugerir que el tratamiento conjunto de condroitín sulfato + glucosamina, disminuye significativamente el dolor respecto a placebo (79,2% vs. 54,3 %, p=0,002) en pacientes afectados de artrosis de rodilla. En este mismo ensayo clínico se observó una disminución significativa de la hinchazón, acompañada o no de derrame articular (sinovitis), en el grupo tratado con condroitín sulfato, comparado con placebo (p= 0,01). En un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo se estudio durante tres meses la eficacia y seguridad de CONDROSAN (800 mg/día de condroitín sulfato) en 129 pacientes de los que 116 (60 Condroitín sulfato + 56 placebo) fueron incluidos en el análisis por intención de tratar (ITT) afectados de artrosis de rodilla femoro-tibial uni y/o bilateral en grados de I a III según la escala de Kellgren -Lawrence y psoriasis vulgar de afectación cutánea en forma de placas diseminadas persistentes de pequeño y gran tamaño. Como variable principal de eficacia se determinó la reducción del dolor mediante la Escala Analógica Visual de Huskisson, mientras que como variable principal de eficacia para la psoriasis se determinó el Psoriasis Area and Severity Index. En cuanto a la artrosis de rodilla, CONDROSAN produjo una reducción significativa del dolor frente a placebo al final del estudio (31,35 mm versus 43,15 mm IC 95% 25,75-36,95 vs 37,35- 48,95). Por lo que se refiere al Psoriasis Area and Severity Index (co-variable principal), CONDROSAN no produjo una reducción significativa frente al grupo placebo. En un subgrupo de pacientes (n=30, 15 pacientes tratados con condroitín sulfato y 15 pacientes tratados con placebo), CONDROSAN mostró una mejoría en la psoriasis plantar frente a placebo (p=0,0147). Este resultado debe ser tomado con precaución, debido a la naturaleza exploratoria del mismo. En este ensayo clínico el tratamiento con CONDROSAN no incrementó la incidencia de brotes de psoriasis.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

**Absorción:** Varios estudios señalan que la biodisponibilidad de condroitín sulfato oscila entre un 15 y un 24% de la dosis administrada oralmente. De la fracción absorbida de condroitín sulfato, el 10% se halla en forma de condroitín sulfato y el 90% en forma de derivados despolimerizados de menor peso molecular, lo que sugiere que es sometido a un efecto de primer paso. Tras la administración oral de condroitín sulfato, la concentración máxima de condroitín sulfato en sangre se alcanza en unas 4 horas. **Distribución:** En sangre, el 85% de la concentración de condroitín sulfato y de los derivados despolimerizados se halla fijada a diversas proteínas plasmáticas. El volumen de distribución de condroitín sulfato es relativamente pequeño, alrededor de 0,3 l/kg. En el hombre, condroitín sulfato presenta afinidad por el tejido articular. En la rata, además del tejido articular, condroitín sulfato también presenta afinidad por la pared del intestino delgado, hígado, cerebro y riñones. **Metabolización:** Al menos el 90% de la dosis de condroitín sulfato es metabolizado primeramente por sulfatasas lisosomiales, para luego ser despolimerizado por hialuronidasas, β- glucuronidasas y β-N-acetilhexosaminidasas. El hígado, los riñones y otros órganos participan en la despolimerización de condroitín sulfato. No se han descrito interacciones con otros medicamentos a nivel de la metabolización. Condroitín sulfato no es metabolizado por enzimas del citocromo P450. **Eliminación:** El aclaramiento sistémico de condroitín sulfato es de 30,5 ml/min o de 0,43 ml/min/kg. El tiempo de vida media oscila entre 5 y 15 horas dependiendo del protocolo experimental. La vía de eliminación de condroitín sulfato y de los derivados despolimerizados más importante es el riñón. **Linealidad:** La cinética de condroitín sulfato es de primer orden hasta dosis únicas de 3.000 mg. Dosis múltiples de 800 mg en pacientes con artrosis no alteran el orden de la cinética de condroitín sulfato.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, mutagenicidad, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

a) Por cápsula: estearato de magnesio. *Composición de la cápsula:* gelatina, dióxido de titanio, amarillo de quinoleína (E-104), indigotina (E-132).

b) Por sobre: ácido cítrico, aroma de naranja, sacarina sódica, amarillo-naranja S (E-110), sílice coloidal anhidra, sorbitol (E-420)

### 6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

### 6.3 Período de validez

4 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

a) cápsulas: blísteres de aluminio-PVDC envasados en estuches conteniendo 60 cápsulas.

b) sobres: sobres de papel-aluminio-politeno termosellados envasados en estuches conteniendo 60 sobres

### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BIOIBERICA S.A. Ctra. Nacional II, Km. 680,6 - 08389 Palafróls. Barcelona. España.

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CONDROSAN 400 mg cápsulas duras, N° de registro: 64.549

CONDROSAN 400 mg granulado para solución oral, N° de registro: 64.550

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Cápsulas: 04.02.02/ 30.11.06

Sobres: 04.02.02

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO {03/2009}.

## Anexo 9: CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES DEL ENSAYO CLINICO

### Criterios de **inclusión** generales(▲)

▲ Individuos de ambos sexos mayores de 40 años afectados **de gonartrosis y de psoriasis en placas** que, tras haber recibido y comprendido la información sobre el diseño, los fines del proyecto y los posibles riesgos que de él podían derivarse, otorgaron por escrito su consentimiento para participar en el ensayo.

### Criterios de **exclusión** generales(▼)

▼ Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (Las mujeres en edad fértil debían tomar medidas anticonceptivas durante todo el ensayo y el mes siguiente tras la finalización del mismo).

▼ Patologías orgánicas severas: cardiopatías, insuficiencia hepática (transaminasas séricas >3 veces el límite superior de la normalidad) o renal (creatinina sérica >2.5 mg/dl), infecciones severas, asma, patología tiroidea descompensada.

▼ Incapacidad para entender el objetivo del estudio o para dar el consentimiento informado.

▼ Pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales.

▼ Pacientes con antecedentes de drogadicción y toxicomanías.

▼ Trastorno psiquiátrico activo no controlado.

▼ Pacientes que hayan participado, o estén participando, en algún ensayo clínico en los últimos tres meses.

▼ Pacientes con hipersensibilidad al Condroitín sulfato o a alguno de los componentes presentes en la especialidad farmacéutica Condrosan

▼ Pacientes que en opinión del investigador, presenten alguna dificultad o situación que dificulte o contraindique su participación en este estudio.

### Criterios de **inclusión** de la artrosis

▲ Sujetos afectados de gonartrosis primaria de afectación radiológica con **grados de I a III según la escala de Kellgren y Lawrence**.

▲ Sujetos con dolor en la rodilla durante el último mes.

▲ Escala Analógica Visual de dolor de **Huskisson > ó = 30**.

### Criterios de **exclusión** de la artrosis

▼ Pacientes afectados de **otras patologías** inflamatorias o condiciones sistémicas que afecten las **articulaciones** (artritis psoriásica, neoplasias primarias o secundarias, enfermedades metabólicas, etc), que no sean artrosis de rodilla.

▼ Pacientes afectados de fibromialgia.

- ▼ Pacientes con artrosis de rodilla en grado IV según la escala de Kellgren y Lawrence.
- ▼ Uso de **corticosteroides** intraarticulares durante los últimos tres meses antes de empezar el ensayo, orales en el último mes o tópicos en la última semana.
- ▼ Haber estado utilizando **COXTBs** y **AINes** por vía oral o tópica durante la última semana antes de empezar el ensayo.
- ▼ Haber estado utilizando fármacos **SYSADOA** (GS, CS, diacereína) en los últimos 3 meses antes de empezar el ensayo o hialurónico en los últimos 6 meses.
- ▼ Pacientes con **gonartrosis secundaria** debida a enfermedades que impliquen deposición de calcio, artropatía neuropática, artropatía microcristalina, artritis séptica, enfermedad de Paget, fractura articular, acromegalia, hematocromatosis, osteocondromatosis primaria o enfermedad de Wilson.
- ▼ Pacientes que padezcan un dolor más intenso que el de articulación objeto de estudio en otra localización, cualquiera que sea su causa.

#### Criterios de **inclusión** de la psoriasis

- ▲ Sujetos afectados de psoriasis vulgar (en placas) de afectación cutánea en forma de placas diseminadas persistentes de tamaño pequeño y grande durante el último año.
- ▲ Psoriasis Area and Severity Index (PASI)  $\geq 5$ .

#### Criterios de **exclusión** de la psoriasis

- ▼ Pacientes afectados de psoriasis eritrodérmica, pustulosis palmoplantar, psoriasis pustulosa generalizada aguda (von Zumbusch), psoriasis pustulosa tipo anular, psoriasis vulgar palmoplantar y del cuero cabelludo, psoriasis invertida y psoriasis en gotas.
- ▼ Pacientes afectados de otras patologías cutáneas que pudieran interferir en el desarrollo y evaluación del ensayo clínico.
- ▼ Pacientes con enfermedades estructurales que impidan la evaluación de la respuesta.
- ▼ Haber estado utilizando tratamiento tópico durante las últimas dos semanas antes de empezar el ensayo clínico, dentro de esta categoría se incluye:
  - Alquitrane o antralina administrados solos o en combinación con UVB.
  - Ditranol o queratolíticos.
  - Derivados de la Vitamina D como el Calcipotriol o el Tacalcitol.
  - Retinoides tópicos como el Taratozene.
- ▼ Tratamiento de corticoides tópicos de alta potencia (clase I y II) durante las últimas 4 semanas o de moderada potencia (clase III y IV) durante las últimas 2 semanas; o administración intralesional de corticoides 3 meses antes de iniciar el ensayo clínico.
- ▼ Haber estado utilizando en el último mes antes de iniciar el ensayo clínico terapia oral contra la psoriasis que incluye Fotoquimioterapia (PUVA), Metotrexato, Retinoides, Ciclosporina A, Corticoides orales, Azatioprina, Tioguanina y los llamados tratamientos biológicos.
- ▼ Tratamiento con fototerapia durante el mes anterior al inicio del ensayo clínico.

## **Anexo 10: DESARROLLO DEL ESTUDIO ( PROCEDIMIENTOS EN LAS VISITAS)**

### **Visita de selección (V -1)**

Se proporcionaron a los pacientes hojas con toda la información del proyecto y el consentimiento informado, que se fechó y fue firmado por el investigador y el paciente participante en el ensayo.

La elegibilidad del paciente para nuestro ensayo clínico se valoró según numerosas pautas que incluyen historia clínica; datos demográficos; criterios de inclusión y exclusión; tratamientos previos; exploración física; analíticas de sangre y orina; radiografía para confirmar el diagnóstico de la gonartrosis y exámenes de la artrosis (Huskisson); y de la psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index).

### **Visita de inclusión (V0)**

1. Asegurar que el paciente cumplía con los requisitos de inclusión y exclusión.
2. Exploración física con la determinación del pulso y de la presión arterial.
3. Monitorización de posible aparición de Acontecimientos Adversos.
4. Examen de la gonartrosis: determinación de la EAV de dolor de Huskisson, índice algofuncional de Lequesne y cuestionario de salud SF-36. Las puntuaciones y valores obtenidos de ésta visita se consideraron basales para la evaluación de la eficacia del tratamiento.

5. Examen de la psoriasis.

- Determinación del Psoriasis Area and Severity Index (PASI).
- Overall Lesion Severity Scale (OLS).
- Biopsias de las lesiones psoriásicas que se consideraron como valor basal en el estudio anatomopatológico.
- Realización del cuestionario Dermatology Life Quality Index (DLQI).
- Fotografía digital de una zona corporal afectada para determinar la futura evolución de las placas.

Todas las puntuaciones y valores obtenidos durante esta visita se consideraron basales para la evaluación de la eficacia del tratamiento.

7. Randomización del paciente.

8. Entrega de la medicación del ensayo: Condro.san® o bien placebo.

El investigador entregó toda la medicación necesaria para el ensayo clínico, consistente en 3 cajas de tratamiento con 120 cápsulas cada una (cada caja con el tratamiento de 1 mes).

9. Entrega de la medicación de rescate para la artrosis: paracetamol

10. Entrega del diario del paciente.

11. Entrega del jabón Nuvo dermo® y de la loción hidratante Eucerin® pH5 loción para la higiene diaria de los pacientes.

### **Visitas de control (V1 y V2)**

Sucintamente se realizaron los siguientes procedimientos: revisión del diario del paciente y del cumplimiento del tratamiento; monitorización de aparición de acontecimientos adversos; exploración física general; examen de la gonartrosis (EAV, Lequesne, eficacia y tolerabilidad global de la terapia); examen de la psoriasis (PASI, OLS, DLQI; eficacia y tolerabilidad global de la terapia y el Dynamic Physician's global assessment of improvement o PGA, que incluye la realización de fotografías digitales de una zona de piel para demostrar la evolución de las placas); entrega de paracetamol, Nuvo-dermo y Eucerin® pH5. En éstas dos visitas NO SE REALIZO BIOPSIA de las placas psorásicas. Se citan aquí porque la ausencia de ellas hubiera impedido la realización de la biopsia final.

### **Visita final (V3)**

Durante esta visita se realizaron todos los procedimientos descritos anteriormente en las visitas de control y también una biopsia de las placas para determinar la evaluación histopatológica final de la psoriasis. Esta biopsia se realizó en la misma zona donde se había tomado la biopsia previa. De ésta manera se aseguraba que el aumento o disminución de las variables histopatológicas (fundamentalmente el grosor epidérmico) era “verdadero”, y no debido en parte a la variación zonal de piel normal.

**Anexo 11:** Boletín de Análisis de las biopsias

Nº Paciente:	Iniciales:	Fecha nacimiento: __/__/__			
Centro de investigación:	<input type="checkbox"/> Hospital del Mar	<input type="checkbox"/> Instituto Poal			
<input type="checkbox"/> Pre tratamiento	<input type="checkbox"/> Post tratamiento	Fecha: __/__/__			
<b>Criterios cuantitativos</b>					
Parámetro	Resultado	Unidades			
Espesor máximo epidérmico					
Espesor máximo basal-córnea					
Espesor máximo córnea					
<b>Criterios semicuantitativos</b>					
Parámetro	Grado	Observaciones			
Grado actividad psoriasis					
Inflamación					
<b>Criterios cualitativos</b>					
Presencia de ortoqueratosis (OK) o paraqueratosis (PK)	OK		PK		
<b>Anticuerpos utilizados en las determinaciones</b>					
Parámetro	Resultado	Unidades	Parámetro	Resultado	Unidades
CD4			Ki-67		
CD8			CD1a		
CD57			Triptasa		
CD31					
<b>PAS</b>					
PAS					

**ANEXO 12:** Lista total de pacientes con su código de aleatorización, iniciales, fecha de inclusión en el estudio, grupo CS o PBO, y pertenencia a las poblaciones con "Intención de tratamiento" (IDT) o cumplimiento del protocolo (PP)

Número de paciente	Iniciales	FECHA de randomización	GRUPO	IDT	PP
1	JRM	26-oct-04	Placebo	Sí	Sí
3	JRF	26-oct-04	Placebo	Sí	Sí
4	JRM	26-oct-04	Chondroitin	Sí	Sí
6	RFM	23-nov-04	Chondroitin	Sí	Sí
7	JNP	23-nov-04	Placebo	Sí	Sí
8	JCP	23-nov-04	Chondroitin	Sí	Sí
9	JAL	23-nov-04	Placebo	Sí	Sí
10	JIP	14-dic-04	Chondroitin	Sí	Sí
11	JJS	25-ene-05	Placebo	Sí	Sí
12	VMV	21-dic-04	Chondroitin	No	No
13	REM	25-ene-05	Chondroitin	Sí	Sí
14	VSP	20-ene-05	Placebo	No	No
15	MMG	20-ene-05	Chondroitin	Sí	Sí
16	MVC	25-ene-05	Placebo	Sí	Sí
17	VPS	10-feb-05	Chondroitin	Sí	Sí
18	JPF	17-feb-05	Placebo	Sí	Sí
19	MBS	25-ene-05	Chondroitin	Sí	Sí
20	RUS	10-feb-05	Placebo	No	No
21	EMV	09-nov-04	Placebo	Sí	Sí
23	RAA	18-ene-05	Chondroitin	Sí	Sí
24	GRA	18-ene-05	Placebo	Sí	Sí
25	JQG	01-mar-05	Placebo	Sí	Sí
26	AFF	01-mar-05	Chondroitin	Sí	Sí
27	JPR	15-mar-05	Chondroitin	Sí	Sí
28	SVH	15-mar-05	Placebo	Sí	Sí
29	JFD	01-mar-05	Chondroitin	Sí	Sí
30	FFC	26-abr-05	Placebo	Sí	No
31	PBP	26-abr-05	Placebo	Sí	Sí
32	SRN	10-may-05	Chondroitin	Sí	Sí
33	ISB	21-jun-05	Placebo	Sí	Sí
34	EPM	29-nov-05	Chondroitin	No	No
35	AAB	29-nov-05	Placebo	Sí	Sí
36	MBG	08-nov-05	Chondroitin	Sí	Sí
37	MPA	21-mar-06	Placebo	Sí	Sí
38	ACP	21-mar-06	Chondroitin	Sí	Sí
39	TVP	04-abr-06	Placebo	Sí	No
40	CGH	15-may-06	Chondroitin	Sí	No
41	DRM	17-feb-05	Placebo	No	No
42	TMP	01-feb-05	Chondroitin	Sí	Sí
43	DPG	01-feb-05	Chondroitin	Sí	Sí
44	ECS	17-feb-05	Placebo	Sí	Sí
45	INC	24-feb-05	Placebo	Sí	Sí
46	AEF	11-mar-05	Chondroitin	Sí	Sí
47	ACT	17-feb-05	Chondroitin	Sí	Sí
48	CAR	08-mar-05	Placebo	Sí	No
49	MVA	21-mar-05	Placebo	No	No
50	JJO	29-mar-05	Chondroitin	Sí	Sí
51	LPM	22-mar-05	Chondroitin	Sí	No
52	VAA	22-mar-05	Placebo	Sí	Sí
53	CCR	29-mar-05	Placebo	No	No
54	JRS	08-mar-05	Chondroitin	Sí	Sí
55	CJJ	21-mar-05	Chondroitin	Sí	Sí
56	CML	03-mar-05	Placebo	No	No
57	JCC	13-abr-05	Placebo	Sí	Sí
58	CLL	21-abr-05	Chondroitin	Sí	Sí



59	FFP	04-may-05	Chondroitin	Sí	Sí
60	PBS	21-abr-05	Placebo	Sí	Sí
61	JML	07-jun-05	Chondroitin	Sí	Sí
62	ARG	24-may-05	Placebo	Sí	Sí
63	RSN	01-feb-05	Placebo	Sí	Sí
64	GSS	27-may-05	Chondroitin	Sí	Sí
65	MGL	26-abr-05	Placebo	Sí	Sí
66	TMS	21-jun-05	Chondroitin	Sí	Sí
67	ATR	26-jul-05	Placebo	No	No
68	AB	28-jun-05	Chondroitin	No	No
69	PDJ	12-jul-05	Placebo	Sí	Sí
70	VCA	27-sep-05	Chondroitin	Sí	Sí
71	JVM	27-sep-05	Placebo	Sí	Sí
72	ABE	18-oct-05	Chondroitin	No	No
73	NMD	20-sep-05	Placebo	Sí	Sí
74	DPM	27-sep-05	Chondroitin	Sí	Sí
75	LSS	27-sep-05	Chondroitin	Sí	Sí
76	JMB	18-oct-05	Placebo	Sí	Sí
77	EGG	20-sep-05	Chondroitin	Sí	Sí
78	MGA	08-nov-05	Placebo	No	No
79	JLS	08-nov-05	Chondroitin	Sí	Sí
80	CFV	15-nov-05	Placebo	Sí	Sí
81	JMA	15-nov-05	Placebo	Sí	Sí
82	RGS	22-nov-05	Chondroitin	Sí	Sí
83	EAM	22-nov-05	Placebo	Sí	Sí
84	CGN	13-ene-05	Chondroitin	Sí	Sí
85	NBI	29-nov-05	Placebo	Sí	Sí
86	JMB	22-dic-05	Chondroitin	Sí	Sí
87	JPB	10-ene-06	Chondroitin	Sí	Sí
88	AVP	31-ene-06	Placebo	Sí	Sí
89	MPP	21-oct-06	Placebo	Sí	Sí
90	LSS	28-feb-06	Chondroitin	Sí	Sí
91	SMC	28-feb-06	Placebo	Sí	No
92	SPA	21-mar-06	Chondroitin	Sí	Sí
93	AMG	04-abr-06	Placebo	Sí	Sí
94	MAM	04-abr-06	Chondroitin	Sí	Sí
95	TRR	02-may-06	Chondroitin	Sí	Sí
96	TMP	16-may-06	Placebo	Sí	Sí
97	GTM	13-jun-06	Placebo	Sí	Sí
98	MML	13-jun-06	Chondroitin	Sí	Sí
99	FFS	20-jun-06	Placebo	No	No
100	VAL	13-jun-06	Chondroitin	Sí	Sí
101	VYA	17-oct-06	Placebo	Sí	Sí
105	JOR	20-jun-06	Chondroitin	Sí	Sí
106	ILG	13-jun-06	Placebo	Sí	No
107	GTM	27-jun-06	Placebo	Sí	Sí
108	CSC	11-jul-06	Chondroitin	Sí	Sí
109	CME	11-jul-06	Placebo	Sí	Sí
110	TLF	19-jul-06	Chondroitin	Sí	Sí
111	JMG	26-jul-06	Placebo	Sí	Sí
112	JMS	12-sep-06	Chondroitin	Sí	Sí
113	FCR	12-sep-06	Chondroitin	Sí	Sí
114	FDG	19-sep-06	Placebo	Sí	Sí
115	TMM	21-sep-06	Placebo	Sí	Sí
116	CSG	26-sep-06	Chondroitin	Sí	Sí
117	CGO	26-sep-06	Placebo	Sí	Sí
118	MGM	10-oct-06	Chondroitin	Sí	Sí
119	JLL	10-oct-06	Chondroitin	Sí	Sí
120	PMG	10-oct-06	Placebo	Sí	Sí
121	GDV	10-oct-06	Chondroitin	Sí	Sí
122	EAP	24-oct-06	Placebo	Sí	Sí
123	RCC	24-oct-06	Chondroitin	Sí	Sí
124	AED	21-nov-06	Placebo	Sí	Sí
125	PHB	07-nov-06	Placebo	Sí	Sí
126	MAM	07-nov-06	Chondroitin	Sí	Sí
127	LDB	28-nov-06	Chondroitin	Sí	Sí
128	MCB	05-dic-06	Placebo	Sí	Sí
129	LRA	19-dic-06	Placebo	Sí	Sí
130	AGP	19-dic-06	Chondroitin	Sí	Sí
131	ICR	19-dic-06	Chondroitin	Sí	Sí
132	DTV	16-ene-07	Placebo	Sí	Sí
133	ACP	16-ene-07	Chondroitin	Sí	Sí
134	JCC	17-ene-07	Placebo	Sí	Sí
135	AGG	23-ene-07	Chondroitin	Sí	Sí

**ANEXO 13:** Resultados del Grado de Actividad y el Grado de Inflamación y diferencia absoluta en los pacientes que terminaron el ensayo (CS y PBO)

CASO	GRUPO	PARAMETRO	FINAL	BASAL	DIF.
1	PBO	Actividad	2	1	1
1	PBO	Inflamación	2	1	1
3	PBO	Actividad	2	2	0
3	PBO	Inflamación	1	1	0
4	CS	Actividad	1	1	0
4	CS	Inflamación	1	1	0
6	CS	Actividad	2	1	1
6	CS	Inflamación	2	1	1
7	PBO	Actividad	1	0,5	0,5
7	PBO	Inflamación	1	0	1
8	CS	Actividad	2	1	1
8	CS	Inflamación	2	1	1
9	PBO	Actividad	1	2	-1
9	PBO	Inflamación	2	1	1
11	PBO	Actividad	1	1	0
11	PBO	Inflamación	2	2	0
13	CS	Actividad	2	3	-1
13	CS	Inflamación	2	3	-1
15	CS	Actividad	2	2	0
15	CS	Inflamación	1	1	0
16	PBO	Actividad	2	2	0
16	PBO	Inflamación	2	1	1
17	CS	Actividad	1	2	-1
17	CS	Inflamación	2	2	0
18	PBO	Actividad	2	3	-1
18	PBO	Inflamación	1	2	-1
19	CS	Actividad	3	3	0
19	CS	Inflamación	2	2	0
21	PBO	Actividad	2	3	-1
21	PBO	Inflamación	2	3	-1
23	CS	Actividad	0,5	1	-0,5
23	CS	Inflamación	0,5	1	-0,5
25	PBO	Actividad	1	2	-1
25	PBO	Inflamación	2	2	0
26	CS	Actividad	2	2	0
26	CS	Inflamación	1	1	0
28	PBO	Actividad	2	2	0
28	PBO	Inflamación	1	1	0
29	CS	Actividad	1	2	-1
29	CS	Inflamación	1	2	-1
31	PBO	Actividad	1,5	2	-0,5
31	PBO	Inflamación	1	2	-1
32	CS	Actividad	1	2,5	-1,5
32	CS	Inflamación	0,5	1	-0,5
33	PBO	Actividad	1	1	0
33	PBO	Inflamación	1,5	1	0,5
35	PBO	Actividad	3	3	0
35	PBO	Inflamación	1	1,5	-0,5
36	CS	Actividad	2	2	0
36	CS	Inflamación	1	1	0
37	PBO	Actividad	2	2	0
37	PBO	Inflamación	2	1	1
42	CS	Actividad	2	1	1
42	CS	Inflamación	2	1	1
43	CS	Actividad	1	2	-1
43	CS	Inflamación	1	2	-1
44	PBO	Actividad	0,5	2	-1,5
45	PBO	Actividad	1	2	-1
45	PBO	Inflamación	1	2	-1

46	CS	Actividad	1,5	2	-0,5
46	CS	Inflamación	1	1	0
47	CS	Actividad	1	2	-1
47	CS	Inflamación	2	2	0
55	CS	Actividad	0,5	3	-2,5
55	CS	Inflamación	0	2	-2
57	PBO	Actividad	0,5	2	-1,5
57	PBO	Inflamación	2,5	2	0,5
59	CS	Actividad	0	1	-1
59	CS	Inflamación	0,5	0,5	0
60	PBO	Actividad	1,5	1,5	0
60	PBO	Inflamación	1	1	0
61	CS	Actividad	0	3	-3
61	CS	Inflamación	0	2	-2
62	PBO	Actividad	2	3	-1
62	PBO	Inflamación	2	2	0
63	PBO	Actividad	2	1,5	0,5
63	PBO	Inflamación	1	1	0
64	CS	Actividad	2	2	0
64	CS	Inflamación	1	1	0
65	PBO	Actividad	2	1,5	0,5
65	PBO	Inflamación	2	1,5	0,5
66	CS	Actividad	2	1	1
66	CS	Inflamación	2	1	1
69	PBO	Actividad	1	2	-1
69	PBO	Inflamación	0,5	1	-0,5
70	CS	Actividad	1	2	-1
70	CS	Inflamación	2	2	0
71	PBO	Actividad	2	2	0
71	PBO	Inflamación	1	2	-1
74	CS	Actividad	2	2	0
74	CS	Inflamación	2	2	0
75	CS	Actividad	0	1	-1
75	CS	Inflamación	1	1	0
76	PBO	Actividad	2,5	1	1,5
76	PBO	Inflamación	2	1	1
77	CS	Actividad	2	0	2
77	CS	Inflamación	2	0	2
79	CS	Actividad	1	3	-2
79	CS	Inflamación	2	3	-1
80	PBO	Actividad	1	2,5	-1,5
80	PBO	Inflamación	1	1	0
81	PBO	Actividad	2	2	0
81	PBO	Inflamación	1	1	0
82	CS	Actividad	1	1	0
82	CS	Inflamación	1	1	0
84	CS	Actividad	2	2	0
84	CS	Inflamación	2	2	0
85	PBO	Actividad	1	1	0
85	PBO	Inflamación	1	2	-1
86	CS	Actividad	2	2	0
86	CS	Inflamación	2	1	1
87	CS	Actividad	1	2	-1
87	CS	Inflamación	1	1	0
88	PBO	Actividad	1,5	2	-0,5
88	PBO	Inflamación	1	2	-1
89	PBO	Actividad	1,5	2	-0,5
89	PBO	Inflamación	1	2	-1
91	PBO	Actividad	0	1	-1
91	PBO	Inflamación	0	2	-2
93	PBO	Actividad	3	2	1
93	PBO	Inflamación	2	2	0
94	CS	Actividad	2	2	0
94	CS	Inflamación	1	1	0
95	CS	Actividad	2	2	0

95	CS	Inflamación	1	1	0
96	PBO	Actividad	2	2	0
96	PBO	Inflamación	2	2	0
97	PBO	Actividad	2	2	0
97	PBO	Inflamación	2	2	0
98	CS	Actividad	0	1	-1
98	CS	Inflamación	0	1	-1
100	CS	Actividad	1,5	2	-0,5
100	CS	Inflamación	1	2	-1
101	PBO	Actividad	2	2	0
101	PBO	Inflamación	2	2	0
107	PBO	Actividad	2	2	0
107	PBO	Inflamación	1	2	-1
109	PBO	Actividad	0	3	-3
109	PBO	Inflamación	0	2	-2
110	CS	Actividad	2	3	-1
110	CS	Inflamación	2	2	0
111	PBO	Actividad	1	2	-1
111	PBO	Inflamación	1	1	0
112	CS	Actividad	2,5	2	0,5
112	CS	Inflamación	2,5	1	1,5
113	CS	Actividad	1	2	-1
113	CS	Inflamación	1	1	0
114	PBO	Actividad	2	2,5	-0,5
114	PBO	Inflamación	2	2	0
115	PBO	Actividad	0	1	-1
115	PBO	Inflamación	1	1	0
116	CS	Actividad	0	1,5	-1,5
116	CS	Inflamación	1	2	-1
117	PBO	Actividad	2	3	-1
117	PBO	Inflamación	1	2	-1
118	CS	Actividad	1,5	2	-0,5
118	CS	Inflamación	2	1,5	0,5
119	CS	Actividad	1	1	0
119	CS	Inflamación	1	2	-1
120	PBO	Actividad	1	1	0
120	PBO	Inflamación	1	1	0
121	CS	Actividad	3	3	0
121	CS	Inflamación	3	2	1
122	PBO	Actividad	0	2	-2
122	PBO	Inflamación	1	1	0
125	PBO	Actividad	2	2	0
125	PBO	Inflamación	2	2	0
126	CS	Actividad	0	1	-1
126	CS	Inflamación	1	1	0
127	CS	Actividad	2	2	0
127	CS	Inflamación	2	2	0
128	PBO	Actividad	1	2	-1
128	PBO	Inflamación	1	2	-1
129	PBO	Actividad	1	1	0
129	PBO	Inflamación	1	1	0
130	CS	Actividad	0	3	-3
130	CS	Inflamación	2	2	0
131	CS	Actividad	1	1	0
131	CS	Inflamación	1	1	0
132	PBO	Actividad	0	2	-2
132	PBO	Inflamación	0	2	-2
133	CS	Actividad	0	2	-2
133	CS	Inflamación	1	2	-1
134	PBO	Actividad	1	2	-1
134	PBO	Inflamación	1	1	0
135	CS	Actividad	1	2	-1
135	CS	Inflamación	2	2	0

**ANEXO 14:** Resultados de las variables cuantitativas a nivel pretratamiento (PRE) y postratamiento (POST) en los pacientes CS y PBO. Las celdas en blanco corresponden a los pacientes que no tuvieron biopsia final (MAX= *Espesor máximo*, BC= *basal córnea*, C= *capa córnea*)

caso	grupo	MAX PRE	MAX POST	BC PRE	BC POST	C PRE	C POST	CD4 PRE	CD4 POST	Ki67 PRE	Ki67 POST	CD8 PRE	CD8 POST	CD1a PRE	CD1a POST	CD57 PRE	CD57 POST	MAST PRE	MAST POST	CD31 PRE	CD31 POST
1	PBO	260	316	204	280	72	64	31	25,33	36	34	33,33	20,33		13,33	11	25	44	44,33	3,33	5,66
3	PBO	344	352	276	268	92	96	60	69	29	34	44	38	5	5	48	45	19	17	3	3,66
4	CS	328	328	292	288	100	104	41	20	26	33	43	60	19	6	7	6	34	17	4,33	4,33
6	CS	248	408	232	284	36	104	42	24	37	63	35,6	27	10	6	14	18	44	24	5	4
7	PBO	320	384	220	340	112	52	11,66	18,33	20	61	17,33	36,6	5,33	0,66	11	21	28,33	26,66	3	3,33
8	CS	292	368	272	292	60	100	27,66	30,66	40	56	25,66	35	4,66	6,66	18	27	26	32	4	4,66
9	PBO	378	292	320	256	76	60	41,33	25,66	37	26	44	35,66	1	4,66	27	18	42	30,66	5,33	3,33
10	CS	560		500		60		48		21		52		11		4		42		6	
11	PBO	396	264	264	244	192	44	46,66	44	55	51	42,66	30	10,33	8,33	18	14	28,33	25	4,66	4,66
12	CS	430		350		80		43		60		40		16		14		30		4	
13	CS			476	416			99,99	22,66	57	28	53,66	38,66	2	7,66	12	11	32	17,33	7	4,66
14	PBO	600		400		200		42		19		63		9		6		10		6	
15	CS	592	500	448	364	208	160	16,66	25,33	60	48	15,66	17	3	4	10	13	33,33	19,33	4,33	4,33
16	PBO	520	640	405	470	140	175	16,66	25	112	80	27	33	6	5,33	14	21	28,33	33	8,66	8
17	CS	515	270	265	250	335	75	30	25	42	52	26,66	16,66	2,33	2,66	18	4	40	34	5	5
18	PBO	590	470	455	335	180	150	13,33	14,66	49	48	28,66	24	1,66	2,33	10	13	13,66	26	5,66	5,33
19	CS	648	624	516	520	204	140	15,66	21	87		24	30	1,33	2,33	20	19	24	27,33	5,66	6,66
20	PBO	420		375		45		17		31		20		5		8		32		3	
21	PBO	968	760	604	528	488	212	57	44	36	44	32	21	5,66	3,65	9	5	42	40	3,66	4,66
23	CS	350	220	300	210	95	25	5,3	9	76	23	30,6	22	2,6	4	46	22	39,3	28	5	2
24	PBO	605		475		160		17,6		56		31,3		6		4		31		3,3	
25	PBO	620	675	605	635	60	30	54	98	4		86	124	3,3	4	105	134	71	44	5,7	6,3
26	CS	510	475	430	400	100	100	29	26	64	59	23	21	8	9	11	23	17	15	3	3
27	CS	720		580		200		68		67		75		4		9		28		4	
28	PBO	650	625	520	445	210	135	41	34	60	69	50,7	42,33	4,33	3,33	56	38	65,7	54,33	5	4,33
29	CS	700	400	580	220	120	175	45	14	45	26	10	21	12	6	10	28	17	22	3	5
30	PBO	350		260		70		18		28		9		7		8		14		2	
31	PBO	400	515	325	460	80	55	7,3	42	41	50	23,6	57	3	3	42	41	13	12	5	3
32	CS	465	445	375	330	90	100	15	14	0	45	33	24	0	4	19	44	50	40	4	2,5

caso	grupo	MAX PRE	MAX POST	BC PRE	BC POST	C PRE	C POST	CD4 PRE	CD4 POST	Ki67 PRE	Ki67 POST	CD8 PRE	CD8 POST	CD1a PRE	CD1a POST	CD57 PRE	CD57 POST	MAST PRE	MAST POST	CD31 PRE	CD31 POST
33	PBO	435	190	340	140	75	50	21	32	24	22	16	15	1,7	6	15	16	35	18	4,3	1,5
34	CS	750		500		280		58		39		34		9		14		12		5	
35	PBO	675	600	550	475	175	150	58	48	57	49	17	18	9	8	6	6	18	18	5	3
36	CS	475	340	275	240	225	105	49	42	47	44	19	21	8	6	6	6	18	15	2	2
37	PBO	380	635	290	465	100	140	59	21	31	51	37	41	3	5	81	68	32	35	4	4
38	CS	485		380		100		2		52		12		1		26		22		6	
39	PBO	575		525		50		2,3		36		21,3		2		38		29		9	
40	CS	350		305		50		4		178		21,7		1,7		3		9		2	
41	PBO	230		165		70		11		38		22,6		1,6		17		17,5		2,3	
42	CS	460	710	365	250	55	210	27,33	40,7	27	272	29,33	60,33	2,33	3,33	11	57	28	59	2,7	6,33
43	CS	395	355	340	335	80	55	26	14	64	43	20	14	1	3	7	11	27	39	5,33	5
44	PBO	575	300	400	210	135	60	59	14	12	9	24	8	1	5	48	15	43	30	6,3	3,6
45	PBO	500	350	450	285	65	60	28	37	8	11	50	27	4	7,7	71	35	44	37	9,7	7
46	CS	405	370	365	330	50	45	12	24,3	35	41	37,3	36	1,6	1,6	18	25	45	60	6,3	4,3
47	CS	465	445	405	345	90	180	36	38	78	61	39	38	2,6	6,6	35	26	44	41	7	4,6
48	PBO	360		230		80		26		79		26		6		15		19		4	
49	PBO	665		470		195		28		82		46		4,33		24		30		4	
50	CS	885		605		285		14		138		47		5,33		13		45		11	
51	CS	555		495		95		28		68		43		6,33		8		33		7	
52	PBO	690		500		165		57		12		43		4,7		30		18,7		7	
53	PBO	625	220	440	180	175	30	11,3	0	91	40	18,3	14,3	3	6,6	17	18	34	46	10	4
54	CS	950		600		425		8,3		94		16		3		92		17,6		7	
55	CS	700	290	450	240	375	25	14,3	3,3	85	0	28,3	15,3	2,6	10,3	61	6	21	23,6	10,6	5,3
56	PBO	410		275		140		17,6		73		21,6		6,6		44		28		3,6	
57	PBO	660	350	440	325	185	80	27,6	8,7	122	20	28,6	20	2,3	1,3	15	26	30,6	21	9	3,7
58	CS	840		670		205		20		17		18,6		3		41		42		5,3	
59	CS	305	200	250	175	55	30	21	2,7	9	9	16	11,3	10	4,3	17	18	56	24,3	5	4
60	PBO	360	390	235	340	125	40	7	11,3	33	40	11	18	15	3	13	15	54	43	5	4
61	CS	730	285	660	190	90	40	29,3	9,3	67	17	22	18,6	2,6	6,3	21	8	46	38	5	8,3
62	PBO	665	670	470	600	170	95	59,6	34,3	6	10	59,6	82	5,6	6,6	49	24	42,3	21,3	4	7,3
63	PBO	370	655	300	560	80	110	8,6	25,3	66	80	16	41	5	4,3	17	21	25,6	20,3	4	5,3
64	CS	520	450	370	375	80	65		16,3	2	45	19,6	197	5,6	4	26	51	20,3	87	3,6	4,7
65	PBO	430	780	345	700	80	65	19	13,6	10	37	44	135	12	6,7	31	29	59	55	9	5,7
66	CS	370	440	240	400	55	65	4	53	10	36	4	55	12	5,3	10	13	36	50	5	5,3

caso	grupo	MAX PRE	MAX POST	BC PRE	BC POST	C PRE	C POST	CD4 PRE	CD4 POST	Ki67 PRE	Ki67 POST	CD8 PRE	CD8 POST	CD1a PRE	CD1a POST	CD57 PRE	CD57 POST	MAST PRE	MAST POST	CD31 PRE	CD31 POST
67	PBO	305	180	225	150	95	20	14	18	41	15	18,3	41,3	10,6	7,3	18	9	39,3	31,6	3,3	2,3
68	CS	635		560		110		7		85		23,3		3,6		37		22,6		2,6	
69	PBO	570	435	390	340	100	80	6,3	3,6	6	105	36	13,6	5,3	8	7	4	34,3	19,6	3,6	4
70	CS	390	152	330	112	75	40	95	11	72	35	125	44,6	2,3	7	6	10	98	22	6	1,3
71	PBO	550	372	440	260	70	120	44	17	60	58	60	18	7,7	15	24	21	98	48	9	3,3
72	CS	225		140		85		8		10		6		2		4		3		5	
73	PBO	670		570		100		52		106		33		3		17		25		4	
74	CS	550	450	400	365	150	60	39	40,33	44	44	37	32,67	6	5,33	32	60	24	56,33	5	3,67
75	CS	225	23	175	15	50	7	35	1,67	27	2	24	6	8	8	10	10	12	15,67	2	1,3
76	PBO	490	115	340	94	225	20	28	34,33	16	11	20,3	23	3,3	4,3	11	30	12	48,7	3,7	4,67
77	CS	170	460	145	315	10	155	19,6	22	72	63	5	18	6,3	2,3	4	14	11,3	27	5	4,6
78	PBO	275		240		95		38		58		23,3		4,3		16		36		4,3	
79	CS	570	270	455	250	130	55	62	10	97	44	55,6	51	8,6	2,3	46	72	26	21	5,6	5
80	PBO	635	395	530	310	115	95	21,7	8	55	62	9,7	17	4	10,6	24	11	21	19	4,7	4,6
81	PBO	500	515	430	395	130	140	6,3	8	0	79	13,6	30	10,3	7	17	17	46,6	36	6	4,6
82	CS	475	275	340	245	125	45	2	14	39	43	13,3	27	6,3	4,3	15	26	18,6	35	3,3	3,3
83	PBO	640		580		105		46		75		34		5		9		25		4	
84	CS	800	805	550	650	145	165	23,3	19	48	87	67,6	63	15	6,3	28	14	50	83	7,6	8,6
85	PBO	455	285	310	275	150	40	8	6	56	52	28	33	5	5,6	31	38	26	79	4	3,6
86	CS	500	450	300	355	175	110	6	14	0	73	10	63	4,3	3,6	8	72	26,6	54	4	5
87	CS	450	455	320	360	100	120	7,6	6,3	150	47	10,6	13	5	4,6	12	9	24	34	4,3	4
88	PBO	480	480	365	350	150	150	52	28	32	58	67	19	7,3	13	28	19	46	12	3,3	3
89	PBO	600	350	490	270	130	120	4	23	71	39	25	11	8	13	29	9	47	11	4	3
90	CS		440	450	305		125	9	28	112	83	29,3	13,3	1,3	3,6	12	5	51	26	5,6	5,3
91	PBO	335	170	250	110	75	70	10,3	2	58	18	49,6	7	2,6	6	29	5	52	26	6,3	1,3
92	CS	395		325		75		6		70		40,6		3,7		44		34,7		4,7	
93	PBO	560	740	420	310	135	190	10	64		79	33	26	4,6	6	14	45	43	18	3,3	4
94	CS	505	390	395	320	120	100	10,6	16	78	32	12,6	9	6,6	6	22	7	47	21	3,6	2
95	CS	550	650	470	520	100	100	38	31	69	76	11	10	9	13	17	14	11	25	3	3
96	PBO	1080	700	520	500	580	250	163	140	45	58	57	34	29	22	36	42	42	37	4	4
97	PBO	110	525	60	415	60	125	23	22	63	183	26	31	12	2	12	25	31,6	46	5,3	4,3
98	CS	50	200	25	120	30	60	14,6	5	30	57	18	2	8	4	6	1	9	14	5,3	1,5
99	PBO	130		110		20		115		40		95		23		77		26,3		5	
100	CS	70	300	55	265	20	50	17,3	17	20	110	20	48	7,6	6	13	19	25,6	29,3	5	4,3

caso	grupo	MAX PRE	MAX POST	BC PRE	BC POST	C PRE	C POST	CD4 PRE	CD4 POST	Ki67 PRE	Ki67 POST	CD8 PRE	CD8 POST	CD1a PRE	CD1a POST	CD57 PRE	CD57 POST	MAST PRE	MAST POST	CD31 PRE	CD31 POST
101	PBO	575	545	455	445	120	125	18	27	112	107	44	33	6	6	51	27	36	32	6,5	5,6
105	CS	580		405		185		17,6		76		26,6		2		6		14		3,6	
106	PBO	520		300		225		18,3		118		24		2,6		9		63		3,3	
107	PBO	455	410	355	315	100	60	34	20	92	64	26	19	2	8	12	12	31	26	5	3
108	CS	450		405		80		23		89		7		3,3		14		35		7,6	
109	PBO	475	170	380	100	90	80	40	5	56	18	23	3	3,7	10	19	2	31	13	7	1,5
110	CS	435	450	360	395	185	100	68	45	78	65	40	35	5	5	26	12	39	44	4	3
111	PBO	465	345	370	285	100	35	55	39	114	92	37	48	4	4	35	49	34	29	3	2,5
112	CS	396	425	300	395	72	115	45,6	92	97	101	27	65	10	8	18	85	42,3	35	4,6	5
113	CS	505	350	435	245	100	140	23	14	97	59	26	16	4	3	19	5	16	21	6	2
114	PBO	1140	720	610	515	880	200	30	29	131	103	44	49	5	6	10	18	41	53	5	4
115	PBO	270	250	190	150	110	100	34	21	54	42	18	14	4	4	47	50	24	20	4	3,6
116	CS	305	195	210	120	100	85	28	8,3	71	24	43	18,6	5	4,6	31	26	38	30	3	2
117	PBO	400	350	340	300	50	45	77	38	70	85	54	41	7	6	32	62	20	29	5	4
118	CS	400	350	315	275	120	25	23	98	60	62	29	74	5	5	76	57	42	24	4	3
119	CS	450	370	375	300	150	90	30	20,3	84	49	25	17	8	2	35	13	22	26	5	4,3
120	PBO	350	250	210	185	125	35	17	47	42	46	27	53	9	7	15	58	8	19	4	4
121	CS	500	650	475	550	90	200	58	50	75	110	90	68	4	8	71	26	20	37	5	7
122	PBO	280	170	220	130	70	50	37	20,6	68	33	27	21	6	0,6	16	14	24	21	4	4
123	CS	380		300		100		48		47		24		2		22		24		4	
124	PBO	625		500		200		14		122		15		3		30		31		6	
125	PBO	620	430	600	400	50	30	54	48,3	62	71	69	47	5	5,6	24	81	42	48	5	5,6
126	CS	350	155	210	150	200	15	11	14,3	24	17	13	12	10	8,3	7	4	29	45	3	3,3
127	CS	550	700	450	550	175	200	28	24,6	53	128	33	41	9	2,6	38	48	10	25	5	6
128	PBO	650	330	600	300	100	50	45	18,6	89	72	32	21,6	6	4,6	8	12	34	37	4	1,3
129	PBO	360	340	300	270	80	100	26	21,3	56	78	22	19	7	6,3	3	2	28	27	4	3,3
130	CS	550	300	500	220	110	100	39	40,6	101	42	50	38,3	13	5	30	44	11	41	4	2
131	CS	350	300	325	270	50	50	55	23,6	121	11	59	24,3	11	3	16	19	52	36	4	2,6
132	PBO	820	310	530	220	320	150	43,6	18	62	18	40,6	12	7,3	9	8	2	26	15	4	2
133	CS	425	280	300	250	150	40	46	26,6	59	35	41	21,3	7	4,3	56	15	32	28	5	4,3
134	PBO	325	370	225	300	100	90	16	25,3	44	82	18	20	13	4,3	27	31	34	29	3	3
135	CS	400	370	350	300	100	90	32,3	34	139	65	25,6	19,6	4	2,3	31	8	44	29	7	3,3



**Anexo 15:** Resultados de la eficacia de las variables de artrosis de rodilla en los grupos CS y PBO (Población Intención de tratar).

Variable	Periodo de estudio			
	Basal	1 mes	2 meses	3 meses
Intensidad de dolor EAV, M $\pm$ DS				
CS	58.8 $\pm$ 16.7	43.5 $\pm$ 2.8	36.5 $\pm$ 2.7	31.3 $\pm$ 2.8
Placebo	56.8 $\pm$ 15.3	50.3 $\pm$ 2.4	42.0 $\pm$ 2.8	43.2 $\pm$ 2.9
Valor p	0.501	<b>0.041</b>	0.165	<b>0.004</b>
Indice Lequesne, M $\pm$ DS				
CS	9.0 $\pm$ 3.5	7.5 $\pm$ 0.3	5.4 $\pm$ 0.4	4.5 $\pm$ 0.5
Placebo	9.9 $\pm$ 3.5	7.3 $\pm$ 0.3	6.3 $\pm$ 0.4	6.1 $\pm$ 0.5
Valor p	0.166	0.700	0.109	<b>0.013</b>
SF-36 componente físico, M $\pm$ DS				
CS	44.09 $\pm$ 9.1			49.48 $\pm$ 7.9
Placebo	41.67 $\pm$ 7.7			46.72 $\pm$ 8.4
Valor p	0.126			0.247
SF-36 componente mental, M $\pm$ DS				
CS	50.07 $\pm$ 12.1			52.83 $\pm$ 8.9
Placebo	50.68 $\pm$ 12.2			53.42 $\pm$ 8.6
Valor p	0.789			0.827
Eficacia de tratamiento, % de pacientes				
Muy bueno		10.2 vs 10.9	28.1 vs 18.0	44.0 vs 20.0
Bueno		61.0 vs 38.2	42.1 vs 52.0	36.0 vs 48.0
Regular		27.1 vs 40.0	24.6 vs 22.0	16.0 vs 24.0
Malo		1.7 vs 7.3	3.5 vs 8.0	4.0 vs 8.0
Muy malo		0.0 vs 3.6	1.8 vs 0.0	0.0 vs 0.0
Valor p		<b>0.032</b>	0.458	<b>0.018</b>
Eficacia de tratamiento, % de médicos				
Muy bueno		11.9 vs 10.9	29.8 vs 28.0	48.0 vs 24.0
Bueno		67.8 vs 52.7	52.6 vs 46.0	36.0 vs 48.0
Regular		18.6 vs 30.9	12.3 vs 22.0	14.0 vs 28.0
Malo		1.7 vs 5.5	5.3 vs 4.0	2.0 vs 0.0
Muy malo		0.0 vs 0.0	0.0 vs 0.0	0.0 vs 0.0
Valor p		0.109	0.517	<b>0.019</b>

CS condroitín sulfato, PBO placebo, M media, DS desviación estándar